

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
17. Juli 2003 (17.07.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 03/057205 A2**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 31/167**,  
31/17, 31/192, 31/216, 31/40, 31/4025, 31/4164, 31/4184,  
31/437, 31/438, 31/4468, 31/454, 31/47, 31/4725, 31/496,  
31/501, 31/519, A61P 1/16, 1/18, 3/06, 3/10, 9/10

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BOEHRINGER INGEL-  
HEIM PHARMA GMBH & CO. KG**; Binger Strasse  
173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/00057

(22) Internationales Anmeldedatum:  
7. Januar 2003 (07.01.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 00 633.4 10. Januar 2002 (10.01.2002) DE  
102 56 184.2 2. Dezember 2002 (02.12.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH  
& CO. KG** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim  
am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **THOMAS, Leo**  
[DE/DE]; Georg-Schinbain-Str. 221, 88400 Biberach  
(DE). **MARK, Michael** [DE/DE]; Hugo-Häring-Strasse  
50, 88400 Biberach (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,  
SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,  
PT, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI,  
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu  
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: COMBINATION OF MTP INHIBITORS OR APOB SECRETION INHIBITORS WITH FIBRATES FOR USE AS  
DRUGS

(54) Bezeichnung: KOMBINATION VON MTP INHIBITOREN ODER apoB-SEKRETIONS-INHIBITOREN MIT FIBRATEN  
ZUR VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL

(57) Abstract: The invention relates to the use of fibrates for reducing the hepatic toxicity of MTP inhibitors and to pharmaceutical  
compositions that contain an MTP inhibitor and a fibrate.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung von Fibraten zur Senkung der Lebertoxizität von MTP-inhibitoren  
sowie pharmazeutische Zusammensetzungen enthaltend einen MTP-inhibitor und ein Fibrat.



WO 03/057205 A2

## **Kombination von MTP Inhibitoren oder apoB-Sekretions-Inhibitoren mit Fibraten zur Verwendung als Arzneimittel**

Die Erfindung betrifft die Verwendung einer Kombination von Inhibitoren des Mikrosomalen Triglyzerid Transfer Proteins (MTP) mit Fibraten zur Behandlung von Hyperlipidämie, Dyslipidämie, Atherosklerose, Diabetes mellitus, Adipositas und Pankreatitis mit dem Zweck, die Mechanismus-bedingten Nebenwirkungen eines MTP Inhibitors in der Leber durch Kombination mit einem Fibrat zu reduzieren und dabei die Wirkung des MTP Inhibitors mindestens zu erhalten, Arzneimittel enthaltend diese Kombination und ihre Herstellung. MTP Inhibitoren senken die Lipidkonzentration im Blut, indem sie die Sekretion von Apolipoprotein B (apoB)-haltigen Lipoproteinen in der Leber und im Darm hemmen. Dabei kommt es zu einer Lipidakkumulation (Steatose) in den Zielorganen, die speziell in der Leber zu einer Zellschädigung führen kann. Die Zellschädigung ist an positiven Leberfunktions-testen (z.B. Transaminasen-Erhöhung) erkennbar.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß die durch MTP-Inhibitoren verursachte Steatose in Kombination mit Fibraten, die eine Verstoffwechselung der Fettsäuren in der Leber stimulieren, vermindert wird und daß die Leberfunktionstests normalisiert werden. Damit wird einerseits die positive therapeutische Wirkung der MTP Inhibitoren erhalten, dabei aber gleichzeitig die Mechanismus-bedingte Toxizität verhindert. Durch die Kombination mit Fibrat kann darüber hinaus die positive lipidmodulierende Wirkung des MTP Inhibitors verstärkt werden (synergistische Wirkung). Die Erfindung bezieht sich auf alle MTP Inhibitoren. Ebenso sind alle Fibrate mit eingeschlossen. Die Gabe der beiden Wirkstoffe kann sowohl gleichzeitig in einer einzigen Arzneimittelzubereitung oder nacheinander in zwei Arzneimittelzubereitungen erfolgen. Bevorzugt ist die Applikation in einer einzigen Zubereitung.

### **HINTERGRUND DER ERFINDUNG**

#### **1. Inhibitoren des Mikrosomalen Triglyzerid-Transfer-Proteins**

Mikrosomales Triglyzerid-Transfer-Protein (MTP) katalysiert den Transport von Lipiden zwischen Phospholipidoberflächen [Wetterau JR et al., *Biochim Biophys Acta* 1345, 136-150 (1997)]. Das Protein befindet sich im Lumen von Leber- und Darmmikrosomen. MTP ist ein Heterodimer, das aus einer MTP-spezifischen großen Untereinheit (97 kD) und aus Proteindisulfidisomerase (PDI, 58 kD) besteht. PDI ist ein weit verbreitetes Protein des endoplasmatischen Retikulums (ER) und ein für die strukturelle und funktionelle Integrität von MTP essentieller Bestandteil. MTP ist notwendig für die intrazelluläre Produktion von Apolipoprotein B (apoB)-haltigen Plasma-Lipoproteinen. Obwohl die genaue Rolle von MTP beim Zusammenbau der Lipoproteine nicht bekannt ist, transportiert es sehr wahrscheinlich Lipide aus der Membran des ER zu den sich im Lumen des ER bildenden Lipoproteinpartikeln.

Apolipoprotein B ist die Hauptproteinkomponente hepatischer VLDL (very low density lipoproteins) and intestinaler Chylomikronen. Substanzen, die MTP hemmen, vermindern die Sekretion apoB-haltiger Lipoproteine [Haghighpassand M et al., *J Lipid Res* 37, 1468-1480 (1996); Jamil H et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 93, 11991-11995 (1996); Wetterau JR et al., *Science* 282, 751-754 (1998)]. Deshalb erniedrigt eine Hemmung des MTP die Plasmakonzentrationen von Cholesterol und Triglyzeriden in apoB-haltigen Lipoproteinen. Dies konnte in Hamstern und Kaninchen [Wetterau JR et al., *Science* 282, 751-754 (1998)], in heterozygoten MTP-defizienten Mäusen [Raabe M et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 95, 8686-8691 (1998)] und in klinischen Studien am Menschen [Roevens P et al., *Atherosclerosis* 144, 38-39 (1999); Wilder DE, *Drugs Affecting Lipid Metabolism - XIVth International Symposium*, New York, NY, USA, 9-12 September 2001, Abstract; Farnier M, *Drugs Affecting Lipid Metabolism - XIVth International Symposium*, New York, NY, USA, 9-12 September 2001, Abstract] gezeigt werden.

ApoB-haltige Triglyzerid-reiche Lipoproteine und ihre mit Cholesterol angereicherten Überreste (z.B. LDL) sind atherogen and tragen zur Morbidität und Mortalität der koronaren Herzkrankheit bei. Der Zusammenhang zwischen der Konzentration an LDL-Cholesterol (oder an Gesamtcholesterol als nahe verwandter stellvertretender

Parameter) und klinischen Befunden ist allgemein anerkannt. Zahlreiche Interventionsstudien haben eine Verminderung koronarer Ereignisse unter Lipid-senkender Behandlung gezeigt. Ein Vorteil ergab sich in der Sekundärprävention von Patienten sowohl mit erhöhten Cholesterolspiegeln (4S [Anonymous, Lancet 8934, 1383-1389 (1994)], POSCH [Buchwald H et al., Archives of Internal Medicine 11, 1253-1261 (1998)], CDP [Canner PL et al., J.Am.Coll.Cardiol. 6, 1245-1255 (1986)]) als auch mit normalen bis grenzwertigen Cholesterolspiegeln (LIPID [Anonymous, New England Journal of Medicine 19, 1349-1357 (1998)], CARE [Pfeffer MA et al., Journal of the American College of Cardiology 1, 125-130 (1999)], LRC-CPPT [Anonymous, Archives of Internal Medicine 7, 1399-1410 (1992)], Helsinki Heart Study [Frick MH et al., New England Journal of Medicine 20, 1237-1245 (1987)]), und ebenso in der Primärprävention von Personen mit erhöhten Cholesterolspiegeln (WOSCOPS [Shepherd J et al., New England Journal of Medicine 20, 1301-1307 (1995)]) und ohne erhöhte Cholesterolspiegel (AFCAPS [Downs JR et al., JAMA 20, 1615-1622 (1998)]).

In einer kürzlich durchgeführten Meta-Analyse von 17 prospektiven Studien waren erhöhte Triglyzeridspiegel ein unabhängiger Risikofaktor für koronare Herzkrankheit [Austin MA et al., American Journal of Cardiology 4A, 7B-12B (1998)]. Die ARIC Studie hat gezeigt, daß erhöhte postprandiale Triglyzeridspiegel ein unabhängiger Risikofaktor für Atherosklerose sind, sogar nach Berücksichtigung der im nüchternen Zustand vorliegenden Lipidspiegel [Sharrett AR et al., Arterioscler Thromb Vasc Biol 15, 2122-2129 (1995)]. In den Richtlinien des National Cholesterol Education Program des National Heart, Lung and Blood Instituts der USA (Adult Treatment Panel III, ATP III) werden erhöhte Triglyzerid-Spiegel als unabhängiger Risikofaktor für Atherosklerose und koronare Herzkrankheit angesehen [JAMA 285, 2486-2497 (2001)]. Weiterhin gibt es Hinweise darauf, daß auch andere mit apoB in Zusammenhang stehende Lipidparameter wie Lp(a) Risikofaktoren für die Entwicklung atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankungen sind [Ridker PM et al., JAMA 270, 2195-2199 (1993); Bostom AG et al., JAMA 276, 544-548 (1996)].



Substanzen, die MTP in der Leber oder im Darm hemmen, sind demzufolge nützlich für die Erniedrigung der Konzentration von apoB-haltigen Lipoproteinen im Plasma. Dies schließt die Zustände allgemeiner und postprandialer Hypercholesterolämie und Hypertriglyzeridämie ein. Ebenfalls eingeschlossen ist die Behandlung erhöhter Spiegel von Lp(a). Weil apoB-haltige Lipoproteine zur Entwicklung der Atherosklerose beitragen, sind diese Substanzen auch nützlich zur Vorbeugung und Behandlung atherosklerotischer Erkrankungen. Ebenso sind sie nützlich zur Behandlung dyslipidämischer Zustände und Komplikationen bei verwandten Erkrankungen wie Diabetes mellitus (Typ II Diabetes), Adipositas und Pankreatitis. Die Hemmung der intestinalen Resorption von Fetten aus der Nahrung durch Inhibitoren des MTP ist nützlich zur Behandlung von Erkrankungen wie Adipositas und Diabetes mellitus, bei denen eine übermäßige Fettaufnahme einen signifikanten Beitrag zur Entwicklung der Krankheit leistet [Grundy SM, Am J Clin Nutr 57(suppl), 563S-572S (1998)].

## 2. Fibrate

Derivate der Fibrinsäure (Fibrate) stellen eine Substanzklasse von Lipidsenkern dar, die vor allem Triglyzeride im Plasma erniedrigen und das HDL-Cholesterol erhöhen [Miller DB & Spence JD, Clin Pharmacokinet 34, 155-162 (1998)]. Die Effekte auf LDL-Cholesterol dagegen sind weniger ausgeprägt und stärker variabel. Die VA-HIT Studie (Veterans Affairs Cooperative Studies Program High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial) hat erstmals gezeigt, daß eine Erhöhung des HDL-Cholesterols Morbidität und Mortalität erniedrigt [New England Journal of Medicine 431, 410-418 (1999)]. Zur Klasse der auf dem Markt befindlichen Fibrate gehören Clofibrat [Kesaniemi YA & Grundy SM, JAMA 251, 2241-2247 (1984)], Bezafibrat [Goa KL et al., Drugs 52, 725-753 (1996)], Ciprofibrat [Turpin G & Bruckert E, Atherosclerosis 124 Suppl, S83-S87 (1996)], Fenofibrat [Balfour JA et al., Drugs 40, 260-290 (1990); Packard CJ, Eur Heart J 19 Suppl A, A62-A65 (1998)] und Gemfibrozil [Spencer CM & Barradell LB, Drugs 51, 982-1018 (1996)].

Die klinischen Wirkungen der Fibrate werden durch Veränderungen in der Transkription von Genen hervorgerufen, die wichtige Rollen im Lipidstoffwechsel spielen.

Den Veränderungen der Transkription liegt die Aktivierung eines Transkriptionsfaktors zugrunde, des Peroxisomen-Proliferator-aktivierten Rezeptors alpha (PPAR $\alpha$ ). Peroxisomen-Proliferator-aktivierte Rezeptoren (PPARs) gehören zur Familie der nukleären Hormonrezeptoren. PPAR $\alpha$ , das als erstes identifizierte Mitglied dieser Familie, wird hauptsächlich in Geweben exprimiert, die eine hohe Rate an  $\beta$ -Oxidation aufweisen (Leber, Niere, Herz, Muskel). PPAR $\alpha$  wird durch Fettsäuren in der Nahrung, durch Eicosanoide und pharmakologisch durch Fibrate aktiviert. Mechanistisch gesehen sind Fibrate PPAR $\alpha$  Agonisten [Gervois P et al., Clin Chem Lab Med 38, 3-11 (2000)]. PPAR $\alpha$  vermittelt die Lipid-modifizierenden Wirkungen der Fibrate bei der Behandlung von Hypertriglyzeridämie und Hypoalphalipoproteinämie. PPAR $\alpha$  wird als Hauptregulator des intra-und extrazellulären Lipidstoffwechsels betrachtet. Nach Aktivierung durch Fibrate reguliert PPAR $\alpha$  die Expression des Apolipoprotein C-III Gens herunter und die Expression des Lipoprotein Lipase Gens hoch, was zu einer Verstärkung des VLDL Katabolismus führt. Zusätzlich führt die Aktivierung von PPAR $\alpha$  zu einer Induktion der Gene für Apolipoprotein A-I und A-II, was in einem Anstieg des HDL-Cholesterols resultiert. PPAR $\alpha$  Aktivierung bewirkt auch eine Hochregulation der Gene für die Cholesteroltransporter ABCA-1 und SR-B1 und damit eine Steigerung des reversen Cholesteroltransports.

Im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung besonders wichtig ist die Rolle, die PPAR $\alpha$  beim intrazellulären Lipidstoffwechsel spielt [Everett L et al., Liver 20, 191-199 (2000)]. Aktivierung von PPAR $\alpha$  bedingt eine Erhöhung der Genexpression von Enzymen, die für die  $\beta$ -Oxidation von Fettsäuren benötigt werden. Dazu gehören zunächst Enzyme der Fettsäure-Aktivierung (Acyl-CoA Synthetase, Fettsäurebindende Proteine) und Enzyme, die den Eintritt der Fettsäuren in Mitochondrien vermitteln (Carnitin-Palmitoyl Transferase I). Darüber hinaus werden Enzyme der mitochondrialen  $\beta$ -Oxidation von Fettsäuren induziert (z.B. Acyl-CoA Dehydrogenase, 3-Ketoacyl-CoA Thiolase). Insbesondere in Nagern werden auch Enzyme der peroxisomalen  $\beta$ -Oxidation von Fettsäuren (z.B. Acyl-CoA Oxidase) und der mikrosomalen  $\omega$ -Oxidation von Fettsäuren (z.B. Cytochrom P450 4A1 (Lauryl  $\omega$ -Hydroxylase)) hochreguliert.

## AUSFÜHRLICHE BESCHREIBUNG

MTP Inhibitoren senken die Nüchternkonzentration von Cholesterol und Triglyzeriden im Blut, indem sie die Sekretion von Lipoproteinen in der Leber (Very Low Density Lipoproteins, VLDL) hemmen. Dabei kommt es zu einer Akkumulation der Lipide in den Hepatozyten (hepatische Steatose). Sobald ein bestimmter Grad an Steatose erreicht ist, führt dies zu einer Schädigung der Leberzellen. Diese Zellschädigung ist an einer Freisetzung intrazellulärer Enzyme erkennbar, die dann vermehrt im Blut auftreten. Zu diesen Enzymen, die eine hepatozelluläre Schädigung anzeigen, gehören die Alanin-Aminotransferase (ALT), die Aspartat-Aminotransferase (AST) und die Glutamatdehydrogenase (GLDH). Die durch hepatische Steatose bedingte Zellschädigung schränkt den Einsatz von wirksamen MTP Inhibitoren sehr stark ein.

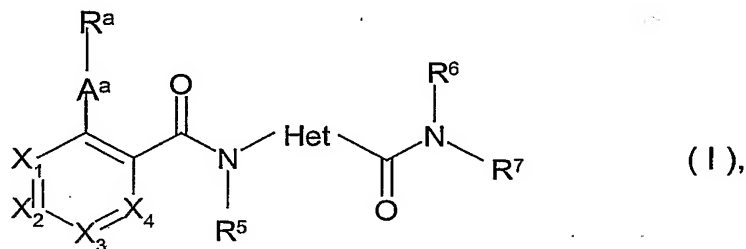
Die vorliegende Erfindung zeigt einen Weg auf, die Mechanismus-bedingten Nebenwirkungen eines MTP Inhibitors in der Leber zu vermindern. Bei Kombination eines MTP Inhibitors mit einem Fibrat wird die  $\beta$ -Oxidation von Fettsäuren in der Leber durch den PPAR $\alpha$  Agonismus des Fibrats stimuliert. Die aus den akkumulierten Triglyzeriden nach Hydrolyse freigesetzten Fettsäuren können damit vermehrt abgebaut werden. Der Gehalt der Leber an Triglyzeriden und freien Fettsäuren sinkt. Die hepatische Steatose wird dadurch auf ein Maß reduziert, das nicht mehr schädlich für die Leberzellen ist. Dies kann an einer Normalisierung der hepatozellulären Enzyme im Blut erkannt werden. Auf diese Weise kann die effektive Lipidsenkung, die MTP Inhibitoren im Blut hervorrufen, ohne toxische Nebenwirkungen in der Leber erhalten werden.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung besteht darin, daß sich die Wirkungen von MTP Inhibitoren und Fibraten auf Lipide im Blut ergänzen. Die Senkung von Cholesterol und Triglyzeriden kann durch Kombination der beiden Wirkstoffklassen verstärkt werden. Darüber hinaus ist es eine spezielle Eigenschaft der Fibrate, das HDL-Cholesterol zu erhöhen. Dies ermöglicht es, die Wirksamkeit von MTP Inhibitoren auf Senkung von Triglyzeriden und atherogenem Cholesterol in Apolipoprotein B-halti-

gen Lipoproteinen mit einer erwünschten Erhöhung des HDL-Cholesterols durch Fibrate zu kombinieren.

Die Erfindung bezieht sich allgemein auf die Kombination eines beliebigen MTP Inhibitors mit einem beliebigen Fibrat zur Verhinderung der Mechanismus-bedingten Lebertoxizität von MTP Inhibitoren. Dabei wird gleichzeitig die erwünschte Wirkung des MTP Inhibitors verstärkt.

Erfindungsgemäß können beispielsweise MTP Inhibitoren der allgemeinen Formel I



deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträglichen Salze, verwendet werden.

In der allgemeinen Formel I bedeuten

X<sub>1</sub> die Gruppe CR<sup>1</sup>,

X<sub>2</sub> die Gruppe CR<sup>2</sup>,

X<sub>3</sub> die Gruppe CR<sup>3</sup> und

X<sub>4</sub> die Gruppe CR<sup>4</sup> oder

eine oder zwei der Gruppen X<sub>1</sub> bis X<sub>4</sub> jeweils ein Stickstoffatom und die restlichen der Gruppen X<sub>1</sub> bis X<sub>4</sub> drei oder zwei der Gruppen CR<sup>1</sup> bis CR<sup>4</sup>,

wobei  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und  $R^4$  jeweils ein Wasserstoffatom oder

eine oder zwei der Gruppen  $R^1$  bis  $R^4$  unabhängig voneinander jeweils ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe, eine Trifluormethyl-, Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di- ( $C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe darstellen und die restlichen der Gruppen  $R^1$  bis  $R^4$  jeweils ein Wasserstoffatom bedeuten,

wobei  $R^4$  zusätzlich zusammen mit  $R^5$  die Bedeutung einer  $-(CH_2)_n$ -Brücke annehmen kann, in der n die Zahl 1, 2 oder 3 darstellt, und

$A^a$  eine Bindung, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine -NH-, -N( $C_{1-3}$ -Alkyl)-, Sulfinyl-, Sulfonyl- oder Carbonylgruppe,

eine der Gruppen  $-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_2-$ ,  $-CH=CH-$ ,  $-C\equiv C-$ ,  $-OCH_2-$ ,  $-CH_2O-$ ,  $-NH-CH_2-$ ,  $-CH_2-NH-$ ,  $-NH-CO-$ ,  $-CO-NH-$ ,  $-NH-SO_2-$  oder  $-SO_2-NH-$ ,

in denen ein an ein Kohlenstoffatom gebundenes Wasserstoffatom oder/und ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom jeweils durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe ersetzt sein können und wobei ein Heteroatom der Gruppe  $A^a$  nicht mit einem Stickstoffatom einer 5-gliedrigen Heteroarylgruppe der Gruppe  $R^a$  verknüpft ist,

$R^a$  eine Phenyl-, 1-Naphthyl- oder 2-Naphthylgruppe,

eine über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebundene 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die

eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-4}$ -Alkyl- oder  $C_{1-4}$ -Alkylcarbonylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei an die vorstehend erwähnten 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann und die so gebildeten bicyclischen Heteroarylgruppen über den heteroaromatischen oder carbocyclischen Teil gebunden sein können und

wobei die vorstehend genannten Phenyl- und Naphthylgruppen sowie die mono- und bicyclischen Heteroarylreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe, durch eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Acetylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-acetylamino-, Propionylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-propionylamino-, Acetyl-, Propionyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-carbonyl- oder Cyanogruppe monosubstituiert oder, mit Ausnahme von mehr als zwei Heteroatome enthaltenden 5-gliedrigen Heteroarylresten, durch die vorstehend genannten Substituenten auch disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe, wobei

jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylrests durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl- oder Sulfo-

nylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-5</sub>-Alkyl-, Phenyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxycarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonyl-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylaminogruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-5</sub>-Alkyl-, Phenyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

in einer 5-, 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -CH<sub>2</sub>- Gruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann oder

eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- Gruppe durch eine -CO-NR<sup>8</sup>- Gruppe ersetzt sein kann oder

eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- Gruppe durch eine -CO-NR<sup>8</sup>-CO- Gruppe ersetzt sein kann,

wobei R<sup>8</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe darstellt,

$R^5$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-5}$ -Alkylgruppe,

Het eine über zwei Kohlenstoffatome oder, sofern Het eine 2-bindige Pyrrolgruppe bedeutet, auch über ein Kohlenstoff- und das Imino-Stickstoffatom, wobei letzteres mit der benachbarten Carbonylgruppe in Formel (I) verknüpft ist, gebundene 5-gliedrige Heteroarylengruppe, die

eine durch die Gruppe  $R^9$  substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

eine durch die Gruppe  $R^9$  substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom,

wobei  $R^9$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-5}$ -Alkylgruppe, eine terminal durch eine Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino- oder  $C_{1-5}$ -Alkoxy-carbonyl-aminogruppe substituierte  $-C_{2-3}$ -Alkylgruppe, eine Carboxy- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-carbonyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Phenyl-, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-5}$ -Alkylcarbonyl- oder Phenylcarbonylgruppe bedeutet oder  $R^9$  zusammen mit  $R^6$  eine  $-(CH_2)_p$ - Brücke darstellt, in der p die Zahl 2 oder 3 bedeutet,

oder eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

oder eine 6-gliedrige Heteroarylengruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei die vorstehend genannten Heteroarylenreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine  $C_{1-5}$ -Alkylgruppe, durch eine  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)amino-, Acetylamino-, N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-



acetylamino, Propionylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-propionylamino-, Acetyl-, Propionyl-, Benzoyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-carbonyl- oder Cyanogruppe monosubstituiert oder, mit Ausnahme von mehr als ein Heteroatom enthaltenden 5-gliedrigen monocyclischen Heteroarylresten, durch die vorstehend genannten Substituenten auch disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R<sup>6</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe,

R<sup>7</sup> eine C<sub>1-9</sub>-Alkylgruppe,

eine geradkettige oder verzweigte, einfach, zweifach oder dreifach ungesättigte C<sub>3-9</sub>-Alkenyl- oder C<sub>3-9</sub>-Alkynylgruppe, wobei die Mehrfachbindungen von der Stickstoff-Kohlenstoff-Bindung isoliert sind,

eine geradkettige C<sub>2-6</sub>-Alkylgruppe, die terminal durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine durch einen C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylrest substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe, wobei

ein Wasserstoffatom in 3-Stellung des Cyclopentylrestes und in 4-Stellung eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylrestes jeweils durch eine Hydroxy-, Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-5</sub>-Alkoxy-, C<sub>1-5</sub>-Alkoxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Amino-, C<sub>1-5</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-5</sub>-alkyl)amino-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, C<sub>1-5</sub>-Alkyl-carbonylamino-, Benzoylamino-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Benzoylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Phenylamino-carbonyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-carbonyl-, Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe ersetzt sein kann oder

jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylrestes durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, Phenyl-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, Phenyl-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-carbonyl-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-5</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl-aminocarbonyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylaminocarbonyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-carbonyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-carbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

in einem 5- oder 6-gliedrigen Cycloalkylrest eine oder zwei durch mindestens eine Bindung voneinander und von der Position 1 getrennte Einfachbindungen jeweils mit einem Phenylrest kondensiert sein können, wobei in einem so gebildeten bi-oder tricyclischen Ringsystem das an das gesättigte Kohlenstoffatom in Position 1 gebundene Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-5</sub>-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C<sub>1-5</sub>-alkyl)amino-carbonyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-carbonyl- oder C<sub>1-5</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe, in denen terminale Methylgruppen jeweils ganz oder teilweise fluoriert sein können, ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe, die

durch eine Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe,

durch eine Phenyl-, 1-Naphthyl- oder 2-Naphthylgruppe,

durch eine über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebundene 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, Phenyl-carbonyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

durch eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei an die vorstehend erwähnten 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann und die so gebildeten bicyclischen Heteroarylgruppen über den heteroaromatischen oder carbocyclischen Teil gebunden sein können,

wobei die vorstehend genannten Phenyl- und Naphthylgruppen sowie die mono- und bicyclischen Heteroarylreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-5</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Fluormethoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-5</sub>-Alkoxy-carbonylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Acetylamino-, Propionylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-benzoylamino-, Acetyl-, Propionyl-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-carbonyl-, oder Cyanogruppe monosubstituiert oder, mit Ausnahme von mehr als zwei Heteroatome enthaltenden 5-gliedrigen Heteroarylresten, durch die vorstehend genannten Substituenten auch disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

substituiert ist,

eine durch einen Phenylrest und eine Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarboxyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe,

eine Phenyl-C<sub>2-5</sub>-alkenyl-CH<sub>2</sub>-, Phenyl-C<sub>2-5</sub>-alkinyl-CH<sub>2</sub>-, Heteroaryl-C<sub>2-5</sub>-alkenyl-CH<sub>2</sub>- oder Heteroaryl-C<sub>2-5</sub>-alkinyl-CH<sub>2</sub>-Gruppe, in denen ein Wasserstoffatom der Methylengruppe in Position 1 durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann und davon unabhängig der Phenylteil sowie der Heteroarylteil durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Phenyl-, Heteroaryl- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und die Disubstitution durch zwei aromatische Gruppen ausgeschlossen ist,

wobei Heteroaryl eine über ein Kohlenstoff-oder Stickstoffatom gebundene 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

oder eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei an die vorstehend erwähnten 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann und die so gebildeten bicyclischen Heteroarylgruppen über den heteroaromatischen oder carbocyclischen Teil gebunden sein können,

die im C<sub>1-3</sub>-Alkylteil gegebenenfalls durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl- oder C<sub>3-5</sub>-Cycloalkylgruppe substituierte Gruppe R<sup>b</sup>-A<sup>b</sup>-E<sup>b</sup>-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, in der

R<sup>b</sup> eine gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, C<sub>2-4</sub>-Alkenyl-, C<sub>2-4</sub>-Alkynyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Fluormethoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Acetylamino-, Propionylamino-, Acetyl-, Propionyl-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-carbonyl- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die

über ein Kohlenstoffatom oder, sofern A<sup>b</sup> eine Bindung, eine -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, Sulfonyl- oder Carbonylgruppe darstellt, auch über ein Stickstoffatom gebunden sein kann und die

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

- 17 -

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei an die vorstehend erwähnten 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann und die so gebildeten bicyclischen Heteroarylgruppen über den heteroaromatischen oder carbocyclischen Teil gebunden sein können,

wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heteroarylreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, C<sub>2-4</sub>-Alkenyl-, C<sub>2-4</sub>-Alkynyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Acetyl-, Propionyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-carbonyl- oder Cyanogruppe monosubstituiert oder, mit Ausnahme von mehr als zwei Heteroatome enthaltenden 5-gliedrigen Heteroarylresten, durch die vorstehend genannten Substituenten auch disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe, in der

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylrests durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-,

C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in 3-Stellung einer Cyclopentylgruppe oder in 3- oder 4-Stellung einer Cyclohexyl- oder Cycloheptylgruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentyl-, n-Hexyl-, 1,2-Ethylendioxy- oder 1,3-Propylendioxygruppe ersetzt sein können und in den so gebildeten Ringen ein oder zwei Wasserstoffatome durch C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen ersetzt sein können,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils das Kohlenstoffatom in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Hydroxycarbonyl-, C<sub>1-6</sub>-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-, Phenyl-, 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-1,2,4-triazol-3-yl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylaminogruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in Position 3 einer 5-gliedrigen oder in Position 3 oder 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentyl-, n-Hexyl-, 1,2-Ethylendioxy- oder 1,3-Propylendioxygruppe ersetzt sein können und in den so gebildeten Ringen ein oder zwei Wasserstoffatome durch C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen ersetzt sein können oder

in einer 5-, 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -CH<sub>2</sub>- Gruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann oder  
eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- Gruppe durch eine -CO-NR<sup>8</sup>- Gruppe ersetzt sein kann oder  
eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- Gruppe durch eine -CO-NR<sup>8</sup>-CO- Gruppe ersetzt sein kann,

wobei R<sup>8</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe darstellt,

A<sup>b</sup> eine Bindung, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine -NH-, -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-, Sulfinyl-, Sulfonyl- oder eine Carbonylgruppe,

eine der Gruppen -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CO-, -CO-NH-, -NH-SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-NH-, -CH=CH- oder -C≡C-,

in denen ein an ein Kohlenstoffatom gebundenes Wasserstoffatom oder/und ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können und wobei ein Heteroatom der Gruppe A<sup>b</sup> nicht mit einem Stickstoffatom einer 5-gliedrigen Heteroarylgruppe der Gruppe R<sup>b</sup> verknüpft ist,

E<sup>b</sup> eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe, durch eine Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Fluor-methoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-,



Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-,  
Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Acetylamino-, Propionylamino-, Acetyl-,  
Propionyl-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl,  
Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-carbonyl- oder  
Cyanogruppe substituierte Phenylengruppe,

die im C<sub>1-3</sub>-Alkylteil gegebenenfalls durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl- oder C<sub>3-5</sub>-Cycloalkylgruppe  
substituierte Gruppe R<sup>c</sup>-A<sup>c</sup>-E<sup>c</sup>-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, in der

R<sup>c</sup> die vorstehend für R<sup>b</sup> erwähnten Bedeutungen annimmt, wobei eine  
Bezugnahme auf A<sup>b</sup> durch eine Bezugnahme auf A<sup>c</sup> zu ersetzen ist,

A<sup>c</sup> die vorstehend für A<sup>b</sup> erwähnten Bedeutungen annimmt, wobei eine  
Bezugnahme auf R<sup>b</sup> durch eine Bezugnahme auf R<sup>c</sup> zu ersetzen ist,

E<sup>c</sup> eine über zwei Kohlenstoffatome oder über ein Kohlenstoffatom und ein  
Imino-Stickstoffatom gebundene 5-gliedrige Heteroarylengruppe, wobei das  
Iminostickstoffatom der Heteroarylengruppe nicht mit einem Heteroatom der  
Gruppe A<sup>c</sup> verknüpft ist und wobei die Heteroarylengruppe

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe,  
ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe  
oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom  
oder

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe  
und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

oder eine 6-gliedrige Heteroarylengruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei an die vorstehend erwähnten 5-gliedrigen, ein oder zwei Heteroatome enthaltenden Heteroarylengruppen sowie an die vorstehend erwähnten 6-gliedrigen Heteroarylengruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann und die so gebildeten bicyclischen Heteroarylengruppen über den heteroaromatischen oder/und den carbocyclischen Teil gebunden sein können,

und wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heteroarylenreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe, durch eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Acetyl-, Propionyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

oder R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> zusammen eine n-Alkylen-Brücke mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, in der

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

eine -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gruppe durch eine 1,2-verknüpfte Phenylengruppe ersetzt sein kann, die durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Acetyl-, Propionyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl-, Cyano-, Phenyloxy- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei eine Disubstitution mit der letztgenannten Gruppe ausgeschlossen ist,

wobei die vorstehend genannten Phenyloxy- und Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppen im Phenylteil ihrerseits durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Acetylamino-, oder Cyanogruppe substituiert sein können,

oder jeweils das Kohlenstoffatom in Position 3 einer n-Pentyl- oder n-Hexylengruppe durch eine terminal durch eine Phenyl-, Cyano-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino- oder eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, durch eine Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, N-C<sub>1-3</sub>-Alkyl-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonylgruppe monosubstituiert oder durch eine Phenylgruppe und eine Cyano-, Hydroxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe disubstituiert sein kann oder

die Methylengruppe in Position 3 einer n-Pentyl- oder n-Hexylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

eine Methylengruppe in Position 1 in einer n-Butyl-, n-Pentyl- oder n-Hexylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

bedeuten, wobei die bei der Definition der vorstehend genannten Reste als unsubstituiert oder monosubstituiert erwähnten Phenylgruppen sowie aromatischen oder heteroaromatischen Molekülteile, sofern nichts anderes erwähnt wurde, im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen, durch Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-,

Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Acetylamino-, Acetyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Cyanogruppen substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und die resultierenden aromatischen Gruppen und Molekülteile maximal disubstituiert sind,

die Wasserstoffatome in den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten C<sub>1-3</sub>-Alkyl- und Alkoxygruppen teilweise oder ganz durch Fluoratome ersetzt sein können und

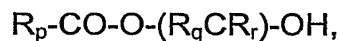
die bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Alkyl- und Alkoxygruppen oder in den in vorstehend definierten Gruppen der Formel I enthaltenen Alkylteile mit mehr als zwei Kohlenstoffatomen geradkettig oder verzweigt sein können, soweit nichts anderes erwähnt wurde.

Die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Carboxygruppen können durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe ersetzt sein,

desweiteren können die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Amino- und Iminogruppen jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest substituiert sein und somit in Form eines Prodrug-Restes vorliegen. Derartige Gruppen werden beispielsweise in der WO 98/46576 und von N.M. Nielsen et al. in International Journal of Pharmaceutics 39, 75-85 (1987) beschrieben.

Unter einer in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe ist beispielsweise eine Hydroxymethylgruppe, eine mit einem Alkohol veresterte Carboxygruppe, in der der alkoholische Teil vorzugsweise ein C<sub>1-6</sub>-Alkanol, ein Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkanol, ein C<sub>3-9</sub>-Cycloalkanol, wobei ein C<sub>5-8</sub>-Cycloalkanol zusätzlich durch ein oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C<sub>5-8</sub>-Cycloalkanol, in dem eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-

carbonyl- oder C<sub>2-6</sub>-Alkanoylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkanolteil zusätzlich durch ein oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C<sub>4-7</sub>-Cycloalkenol, ein C<sub>3-5</sub>-Alkenol, ein Phenyl-C<sub>3-5</sub>-alkenol, ein C<sub>3-5</sub>-Alkinol oder Phenyl-C<sub>3-5</sub>-alkinol mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt, ein C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkanol, ein Bicycloalkanol mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, das im Bicycloalkylteil zusätzlich durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzfuranol oder ein Alkohol der Formel



in dem

R<sub>p</sub> eine C<sub>1-8</sub>-Alkyl-, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>1-8</sub>-Alkyloxy-, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyloxy-, Phenyl- oder Phenyl- C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe,

R<sub>q</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

R<sub>r</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe darstellen,

unter einer unter physiologischen Bedingungen negativ geladenen Gruppe beispielsweise eine Tetrazol-5-yl-, Phenylcarbonylaminocarbonyl-, Trifluormethylcarbonylaminocarbonyl-, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, Benzylsulfonylamino-, Trifluormethylsulfonylamino-, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonylaminocarbonyl-, Phenylsulfonylaminocarbonyl-, Benzylsulfonylaminocarbonyl- oder Perfluor-C<sub>1-6</sub>-alkylsulfonylaminocarbonylgruppe

und unter einem von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo abspaltbaren Rest beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie eine gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppen mono- oder disubstituierte Phenylcarbonylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine Pyridinoylgruppe oder eine C<sub>1-16</sub>-Alkanoyl-

gruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine 3,3,3-Trichlorpropionyl- oder Allyloxycarbonylgruppe, eine C<sub>1-16</sub>-Alkoxycarbonyl- oder C<sub>1-16</sub>-Alkylcarbonyloxygruppe, in denen Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluor- oder Chloratome ersetzt sein können, wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbonyl-, Hexoxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl-, Hexadecyloxycarbonyl-, Methylcarbonyloxy-, Ethylcarbonyloxy-, 2,2,2-Trichlorethylcarbonyloxy-, Propylcarbonyloxy-, Isopropylcarbonyloxy-, Butylcarbonyloxy-, tert.-Butylcarbonyloxy-, Pentylcarbonyloxy-, Hexylcarbonyloxy-, Octylcarbonyloxy-, Nonylcarbonyloxy-, Decylcarbonyloxy-, Undecylcarbonyloxy-, Dodecylcarbonyloxy- oder Hexadecylcarbonyloxygruppe, eine Phenyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxycarbonylgruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine 3-Amino-propionylgruppe, in der die Aminogruppe durch C<sub>1-6</sub>-Alkyl- oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-, C<sub>2-4</sub>-alkoxycarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-C<sub>2-4</sub>-alkoxy-C<sub>2-4</sub>-alkoxycarbonyl-, R<sub>p</sub>-CO-O-(R<sub>q</sub>CR<sub>r</sub>)-O-CO-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-CO-NH-(R<sub>s</sub>CR<sub>t</sub>)-O-CO- oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl-CO-O-(R<sub>s</sub>CR<sub>t</sub>)-(R<sub>s</sub>CR<sub>t</sub>)-O-CO-Gruppe, in denen R<sub>p</sub> bis R<sub>r</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind,

R<sub>s</sub> und R<sub>t</sub>, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen darstellen,

zu verstehen.

Bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen

X<sub>1</sub> bis X<sub>4</sub> wie oben erwähnt definiert sind,

A<sup>a</sup> eine Bindung, ein Sauerstoffatom, eine -NH-, -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-, Sulfonyl- oder Carbonylgruppe,

eine der Gruppen  $-\text{CH}_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ ,  $-\text{NH}-\text{CO}-$ ,  $-\text{CO}-\text{NH}-$ ,  $-\text{NH}-\text{SO}_2-$  oder  $-\text{SO}_2-\text{NH}-$ ,

in denen ein an ein Kohlenstoffatom gebundenes Wasserstoffatom oder/und ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom jeweils durch eine  $\text{C}_{1-3}$ -Alkylgruppe ersetzt sein können und wobei ein Heteroatom der Gruppe  $\text{A}^a$  nicht mit einem Stickstoffatom einer 5-gliedrigen Heteroarylgruppe der Gruppe  $\text{R}^a$  verknüpft ist,

$\text{R}^a$  eine Phenylgruppe,

eine über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebundene 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die

eine gegebenenfalls durch eine  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl- oder  $\text{C}_{1-4}$ -Alkylcarbonylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

eine gegebenenfalls durch eine  $\text{C}_{1-4}$ -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom enthält,

eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei die vorstehend genannten Phenyl und Heteroarylgruppen im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine  $\text{C}_{1-4}$ -Alkylgruppe, durch eine  $\text{C}_{3-7}$ -Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Hydroxy-,  $\text{C}_{1-3}$ -Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-,  $\text{C}_{1-3}$ -Alkylamino-, Di- $(\text{C}_{1-3}$ -alkyl)amino-, Acetylamino-, N- $(\text{C}_{1-3}$ -Alkyl)-acetylamino-, Acetyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

eine  $\text{C}_{3-7}$ -Cycloalkylgruppe, wobei

die Methylengruppe in 4-Stellung eines 6-gliedrigen Cycloalkylrests durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-carbonyl- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-5</sub>-Alkyl-, Phenyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

in einer 5-, 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -CH<sub>2</sub>- Gruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann oder

eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- Gruppe durch eine -CO-NR<sup>8</sup>- Gruppe ersetzt sein kann oder

eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- Gruppe durch eine -CO-NR<sup>8</sup>-CO- Gruppe ersetzt sein kann,

wobei R<sup>8</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe darstellt,

R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

**Het** eine über zwei Kohlenstoffatome gebundene 5-gliedrige Heteroarylengruppe, die



- 28 -

eine durch die Gruppe  $R^9$  substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

eine durch die Gruppe  $R^9$  substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom,

wobei  $R^9$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-5}$ -Alkylgruppe, eine terminal durch eine Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino- oder  $C_{1-5}$ -Alkoxy-carbonyl-aminogruppe substituierte  $-C_{2-3}$ -Alkylgruppe, eine Carboxy- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-carbonyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Phenyl-, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-5}$ -Alkylcarbonyl- oder Phenylcarbonylgruppe bedeutet oder  $R^9$  zusammen mit  $R^6$  eine  $-(CH_2)_p$ - Brücke darstellt, in der p die Zahl 2 oder 3 bedeutet,

oder eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

oder eine 6-gliedrige Heteroarylengruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei die vorstehend genannten Heteroarylenreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe, durch eine Cyclopropyl-, Trifluormethyl-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Trifluormethoxy-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)amino-, Acetylamino-, N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-acetylamino, Acetyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-carbonyl- oder Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)amino-carbonylgruppe substituiert sein können,

$R^6$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe,

$R^7$  eine  $C_{1-6}$ -Alkylgruppe,

eine geradkettige C<sub>2-6</sub>-Alkylgruppe, die terminal durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine durch einen C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylrest substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe, wobei

ein Wasserstoffatom in 3-Stellung des Cyclopentylrestes und in 4-Stellung eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylrestes jeweils durch eine C<sub>1-5</sub>-Alkoxy-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, C<sub>1-5</sub>-Alkyl-carbonylamino-, Benzoylamino-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Benzoylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Phenylamino-carbonyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-carbonyl-, Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe ersetzt sein kann oder

jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylrestes durch eine gegebenenfalls durch eine Phenyl-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, Phenyl-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-carbonyl-, Phenylaminocarbonyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylaminocarbonyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-carbonyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-amino-carbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

in einem 5- oder 6-gliedrigen Cycloalkylrest eine oder zwei durch mindestens eine Bindung voneinander und von der Position 1 getrennte Einfachbindungen jeweils mit einem Phenylrest kondensiert sein können, wobei in einem so gebildeten bi-oder tricyclischen Ringsystem das an das gesättigte Kohlenstoffatom in Position 1 gebundene Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-carbonyl- oder C<sub>1-5</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe, in denen terminale Methylgruppen jeweils ganz oder teilweise fluoriert sein können, ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe, die

durch eine Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe,

durch eine Phenyl-, 1-Naphthyl- oder 2-Naphthylgruppe,

durch eine über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebundene 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom enthält,

durch eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei die vorstehend genannten Phenylgruppen sowie die Heteroarylreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Fluormethoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Acetylamino-, Acetyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-5</sub>-Alkoxy-carbonylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-carbonylgruppe monosubstituiert oder durch die vorstehend genannten Substituenten auch disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

substituiert ist,

eine durch einen Phenylrest und eine Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe,

eine Phenyl- $C_{2-3}$ -alkenylen- $CH_2$ - oder Phenyl- $C_{2-3}$ -alkinylen- $CH_2$ -Gruppe, in denen ein Wasserstoffatom der Methylengruppe in Position 1 durch eine Methylgruppe ersetzt sein kann und davon unabhängig der Phenylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine  $C_{1-4}$ -Alkyl-,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl-, Trifluormethyl-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Phenyl-, Pyridyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, Pyrazolyl- oder Thiazolylgruppe substituiert sein kann,

die im  $C_{1-3}$ -Alkylteil gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Gruppe  $R^b$ - $A^b$ - $E^b$ - $C_{1-3}$ -alkyl-, in der

$R^b$  eine gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Cyclopropyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Fluormethoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)amino-, Acetyl-amino-, Acetyl-, Carboxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-amino-carbonyl-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)amino-carbonyl- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die

über ein Kohlenstoffatom oder, sofern  $A^b$  eine Bindung, eine  $-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_2-$ , Sulfonyl- oder Carbonylgruppe darstellt, auch über ein Stickstoffatom gebunden sein kann und die

eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

- 32 -

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei die vorstehend genannten Heteroarylreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Acetyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-carbonylgruppe monosubstituiert oder, mit Ausnahme von mehr als zwei Heteroatome enthaltenden 5-gliedrigen Heteroarylresten, durch die vorstehend genannten Substituenten auch disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe, in der

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

die Methylengruppe in 4-Stellung eines Cyclohexylrests durch ein Sauerstoffatom, durch eine Sulfonylgruppe- oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in 3-Stellung einer Cyclopentylgruppe oder in 3- oder 4-Stellung einer Cyclohexyl- oder Cycloheptylgruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentilen-, n-Hexylen-, 1,2-Ethylendioxy- oder 1,3-Propylendioxygruppe ersetzt sein können,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils das Kohlenstoffatom in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-, Phenyl- oder 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-1,2,4-triazol-3-ylgruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoffatom, durch eine Sulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-carbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in Position 3 einer 5-gliedrigen oder in Position 3 oder 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentylen-, n-Hexylen-, 1,2-Ethylen-dioxy- oder 1,3-Propylenedioxygruppe ersetzt sein können oder

in einer 5-, 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -CH<sub>2</sub>- Gruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann

A<sup>b</sup> eine Bindung, ein Sauerstoffatom, eine -NH-, -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-, Sulfonyl- oder eine Carbonylgruppe,

eine der Gruppen -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -C≡C-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CO-, -CO-NH-, -NH-SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-NH-,

in denen ein an ein Kohlenstoffatom gebundenes Wasserstoffatom oder/und ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können und wobei ein Heteroatom der Gruppe A<sup>b</sup> nicht mit einem Stickstoffatom einer 5-gliedrigen Heteroarylgruppe der Gruppe R<sup>b</sup> verknüpft ist, und

E<sup>b</sup> eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe, durch eine Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Fluormethoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Acetylamino-, Acetyl-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-carbonyl- oder Cyanogruppe substituierte Phenylengruppe bedeuten, oder

die Gruppe R<sup>c</sup>-A<sup>c</sup>-E<sup>c</sup>-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, in der

R<sup>c</sup> die vorstehend für R<sup>b</sup> erwähnten Bedeutungen annimmt, wobei eine Bezugnahme auf A<sup>b</sup> durch eine Bezugnahme auf A<sup>c</sup> zu ersetzen ist,

A<sup>c</sup> eine Bindung, ein Sauerstoffatom, eine -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-, -NH-CO-, -CO-NH- oder Carbonylgruppe,

wobei ein Heteroatom der Gruppe A<sup>c</sup> nicht mit einem Stickstoffatom einer 5-gliedrigen Heteroarylgruppe der Gruppe R<sup>c</sup> verknüpft ist, und

E<sup>c</sup> eine über zwei Kohlenstoffatome oder über ein Kohlenstoffatom und ein Imino-Stickstoffatom gebundene 5-gliedrige Heteroarylengruppe, wobei das Iminostickstoffatom der Heteroarylengruppe nicht mit einem Heteroatom der Gruppe A<sup>c</sup> verknüpft ist und wobei die Heteroarylengruppe

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

oder eine 6-gliedrige Heteroarylengruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei die vorstehend genannten 5- und 6-gliedrigen Heteroarylenreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe, durch eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Acetylamino-, Acetyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können, bedeuten,

oder R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> zusammen eine n-Alkylen-Brücke mit 4 oder 5 Kohlenstoffatomen darstellen, in der

ein Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann oder/und eine -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gruppe durch eine 1,2-verknüpfte Phenylengruppe ersetzt sein kann, die durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Acetylamino-, Acetyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Cyanogruppe oder durch eine im Phenylteil gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-,



Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Acetylamino- oder Cyanogruppe substituierte Phenyloxy- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert sein kann,

oder das Kohlenstoffatom in Position 3 einer n-Pentylengruppe durch eine terminal durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino- oder eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, durch eine Phenyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonylgruppe monosubstituiert oder durch eine Phenylgruppe und eine Cyanogruppe disubstituiert sein kann oder

die Methylengruppe in Position 3 einer n-Pentylengruppe durch ein Sauerstoffatom, durch eine Sulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

bedeuten, wobei die bei der Definition der vorstehend genannten Reste als unsubstituiert oder monosubstituiert erwähnten Phenylgruppen sowie aromatischen oder heteroaromatischen Molekülteile, sofern nichts anderes erwähnt wurde, im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, durch eine Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Acetylamino-, Acetyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Cyano- gruppe substituiert sein können,

die bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Alkyl- und Alkoxygruppen oder in den in vorstehend definierten Gruppen der Formel I enthaltenen Alkylteile mit mehr als zwei Kohlenstoffatomen geradkettig oder verzweigt sein können, soweit nichts anderes erwähnt wurde,

die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Carboxygruppen durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine

unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe ersetzt sein können oder/und

die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Amino- und Imino-  
gruppen jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest substituiert sein können,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und  
deren Salze.

Besonders bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen

$X_1$  die Gruppe  $CR^1$ ,

$X_2$  die Gruppe  $CR^2$ ,

$X_3$  die Gruppe  $CR^3$  und

$X_4$  die Gruppe  $CR^4$  oder

eine der Gruppen  $X_1$  bis  $X_4$  ein Stickstoffatom und die restlichen der Gruppen  $X_1$  bis  
 $X_4$  drei der Gruppen  $CR^1$  bis  $CR^4$ ,

wobei  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und  $R^4$  jeweils ein Wasserstoffatom oder

eine oder zwei der Gruppen  $R^1$  bis  $R^4$  unabhängig voneinander jeweils ein  
Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe, eine Trifluormethyl-,  
Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe darstellen und die  
restlichen der Gruppen  $R^1$  bis  $R^4$  jeweils ein Wasserstoffatom bedeuten,

wobei  $R^4$  zusätzlich zusammen mit  $R^5$  die Bedeutung einer  $-(CH_2)_n$ -Brücke  
annehmen kann, in der n die Zahl 1, 2 oder 3 darstellt, und

A<sup>a</sup> eine Bindung, ein Sauerstoffatom, eine -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -NH-, -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-, Sulfonyl- oder Carbonylgruppe oder eine über das Kohlenstoff- bzw. Schwefelatom mit der Gruppe R<sup>a</sup> in Formel (I) verknüpfte -NH-CH<sub>2</sub>-, -NH-CO-, -NH-SO<sub>2</sub>-Gruppe,

wobei ein Heteroatom der Gruppe A<sup>a</sup> nicht mit einem Stickstoffatom einer 5-gliedrigen Heteroarylgruppe der Gruppe R<sup>a</sup> verknüpft ist,

R<sup>a</sup> eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe,

eine über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebundene Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl- oder Thiazolylgruppe,

wobei ein Stickstoffatom der Pyrrolyl-, Pyrazolyl- und Imidazolylgruppe durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituiert sein kann und die Phenylgruppe sowie die vorstehend genannten heteroaromatischen Gruppen im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

die Methylengruppe in Position 4 einer 6-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Methylgruppe substituiert oder durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

in einer Piperidinogruppe eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -CH<sub>2</sub>-Gruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann oder eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gruppe durch eine -CO-NR<sup>8</sup>-Gruppe ersetzt sein kann oder

- 39 -

eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte  $-(CH_2)_3-$  Gruppe durch eine  $-CO-NR^8-CO-$  Gruppe ersetzt sein kann,

wobei  $R^8$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe darstellt,

$R^5$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe,

**Het** eine über zwei Kohlenstoffatome gebundene 5-gliedrige Heteroarylengruppe, die

eine durch die Gruppe  $R^9$  substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

eine durch die Gruppe  $R^9$  substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom enthält,

wobei  $R^9$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe, eine terminal durch eine Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino- oder  $C_{1-4}$ -Alkoxy-carbonyl-aminogruppe substituierte  $-C_{2-3}$ -Alkylgruppe, eine Carboxy- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-carbonyl- $C_{1-3}$ -alkyl- oder  $C_{1-3}$ -Alkylcarbonylgruppe bedeutet oder  $R^9$  zusammen mit  $R^6$  eine  $-(CH_2)_p-$  Brücke darstellt, in der p die Zahl 2 oder 3 bedeutet,

oder eine Pyridinyl- oder Pyrimidinylengruppe,

wobei die vorstehend genannten Heteroarylenreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Trifluormethyl-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)amino-, Acetyl-amino- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

$R^6$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe,

R<sup>7</sup> eine C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe,

eine geradkettige C<sub>2-6</sub>-Alkylgruppe, die terminal durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine terminal durch einen C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylrest substituierte C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe, wobei

ein Wasserstoffatom in 4-Stellung eines Cyclohexylrestes durch eine C<sub>1-5</sub>-Alkoxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-methyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, Phenyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-carbonylamino-, Benzoylamino-, Phenylaminocarbonyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-aminocarbonyl-, Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe ersetzt sein kann oder

in einem Cyclopentylrest eine oder zwei durch mindestens eine Bindung voneinander und von der Position 1 getrennte Einfachbindungen jeweils mit einem Phenylrest kondensiert sein können, wobei in einem so gebildeten bi- oder tricyclischen Ringsystem das an das gesättigte Kohlenstoffatom in Position 1 gebundene Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-carbonylgruppe, in denen terminale Methylgruppen jeweils ganz oder teilweise fluoriert sein können, ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>3-5</sub>-Cycloalkylgruppe substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe, die

durch eine Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonylgruppe oder

durch eine Phenyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl- oder Isothiazolylgruppe,

wobei ein Stickstoffatom der Pyrrolyl-, Pyrazolyl- und Imidazolylgruppe durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe substituiert sein kann und

die Phenylgruppe sowie die vorstehend genannten heteroaromatischen Gruppen im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Fluormethoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

substituiert ist,

eine durch einen Phenylrest und eine Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe,

eine Phenyl-C<sub>2-3</sub>-alkinyl-CH<sub>2</sub>-Gruppe, in der ein Wasserstoffatom der Methylen-Gruppe in Position 1 durch eine Methylgruppe ersetzt sein kann und davon

unabhängig der Phenylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Phenyl- oder Cyanogruppe substituiert sein kann,

die im C<sub>1-3</sub>-Alkylteil gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Gruppe R<sup>b</sup>-A<sup>b</sup>-E<sup>b</sup>-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, in der

R<sup>b</sup> eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Fluormethoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Phenylgruppe,

eine 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die

über ein Kohlenstoffatom oder, sofern A<sup>b</sup> eine Bindung darstellt, auch über ein Stickstoffatom gebunden sein kann und die

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei die vorstehend genannten Heteroarylreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino- oder Acetylaminogruppe monosubstituiert oder, mit Ausnahme von mehr als zwei Heteroatome enthaltenden 5-gliedrigen Heteroarylresten, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe und einen Substituenten ausgewählt aus Fluor, Chlor, Brom, C<sub>1-3</sub>-Alkyl, Trifluormethyl, Phenyl, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy und Trifluormethoxy auch disubstituiert sein können,

eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkylgruppe, wobei

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in 3-Stellung einer Cyclopentylgruppe oder in 3- oder 4-Stellung einer Cyclohexylgruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentyl- oder 1,2-Ethylendioxygruppe ersetzt sein können,

eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder

ein Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann oder/und

jeweils das Kohlenstoffatom in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-, Phenyl- oder 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-1,2,4-triazol-3-ylgruppe substituiert sein kann oder

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in Position 3 einer 5-gliedrigen oder in Position 3 oder 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentylen- oder 1,2-Ethylendioxygruppe ersetzt sein können,

A<sup>b</sup> eine Bindung, ein Sauerstoffatom, eine -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -O-CH<sub>2</sub>-, Carbonyl-, -NH-CO- oder -CO-NH-Gruppe,

in denen ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

E<sup>b</sup> eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Acetylamino- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Phenylengruppe bedeuten, oder

die Gruppe R<sup>c</sup>-A<sup>c</sup>-E<sup>c</sup>-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, in der

R<sup>c</sup> eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Phenylgruppe oder

eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder



- 44 -

ein Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann oder/und

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in Position 3 einer 5-gliedrigen oder in Position 3 oder 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentyl- oder 1,2-Ethylendioxygruppe ersetzt sein können,

A<sup>c</sup> eine Bindung,

E<sup>c</sup> eine über zwei Kohlenstoffatome gebundene 5-gliedrige Heteroarylengruppe, die

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

oder eine Pyridinylen-, Pyridazinylen- oder Pyrimidinylengruppe,

wobei die vorstehend genannten 5- und 6-gliedrigen Heteroarylenreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Acetylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können, bedeutet,

oder R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> zusammen eine n-Alkylen-Brücke mit 4 oder 5 Kohlenstoffatomen darstellen, in der

ein Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann oder/und

eine –CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gruppe durch eine gegebenenfalls durch eine Phenyloxy- oder Benzylgruppe substituierte 1,2-verknüpfte Phenylengruppe ersetzt sein kann, wobei

die Phenyloxy- oder Benzylgruppe im aromatischen Teil und die Phenylengruppe unabhängig voneinander durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Acetylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

oder das Kohlenstoffatom in Position 3 einer n-Pentylengruppe durch eine terminal durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Acetylamino- oder N-(Methyl)-acetylaminogruppe oder eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe monosubstituiert oder durch eine Phenylgruppe und eine Cyanogruppe disubstituiert sein kann,

bedeuten, wobei die bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Phenylgruppen, sofern nichts anderes erwähnt wurde, durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, durch eine Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Phenyl-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Acetylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

die bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Alkyl- und Alkoxygruppen oder in den in vorstehend definierten Gruppen der Formel I enthaltenen Alkylteile mit mehr als zwei Kohlenstoffatomen geradkettig oder verzweigt sein können, soweit nichts anderes erwähnt wurde,

die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Carboxygruppen durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe ersetzt sein können oder/und

die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Amino- und Iminogruppen jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest substituiert sein können,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen

X<sub>1</sub> die Gruppe CR<sup>1</sup>,

X<sub>2</sub> die Gruppe CR<sup>2</sup>;

X<sub>3</sub> die Gruppe CR<sup>3</sup> und

X<sub>4</sub> die Gruppe CR<sup>4</sup> oder

eine der Gruppen X<sub>1</sub> bis X<sub>4</sub> ein Stickstoffatom und die restlichen der Gruppen X<sub>1</sub> bis X<sub>4</sub> drei der Gruppen CR<sup>1</sup> bis CR<sup>4</sup>,

wobei R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> jeweils ein Wasserstoffatom oder

eine oder zwei der Gruppen R<sup>1</sup> bis R<sup>4</sup> unabhängig voneinander jeweils ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, eine Trifluormethyl-,

Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe darstellen und die restlichen der Gruppen R<sup>1</sup> bis R<sup>4</sup> jeweils ein Wasserstoffatom bedeuten,

wobei R<sup>4</sup> zusätzlich zusammen mit R<sup>5</sup> die Bedeutung einer -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Brücke annehmen kann, in der n die Zahl 1, 2 oder 3 darstellt, und

A<sup>a</sup> eine Bindung, ein Sauerstoffatom, eine -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -NH-, -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-, Sulfonyl- oder Carbonylgruppe oder eine über das Kohlenstoff- bzw. Schwefelatom mit der Gruppe R<sup>a</sup> in Formel (I) verknüpfte -NH-CH<sub>2</sub>-, -NH-CO-, -NH-SO<sub>2</sub>-Gruppe,

wobei ein Heteroatom der Gruppe A<sup>a</sup> nicht mit einem Stickstoffatom einer 5-gliedrigen Heteroarylgruppe der Gruppe R<sup>a</sup> verknüpft ist,

R<sup>a</sup> eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe,

eine über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebundene Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl- oder Thiazolylgruppe,

wobei ein Stickstoffatom der Pyrrolyl-, Pyrazolyl- und Imidazolylgruppe durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituiert sein kann und die Phenylgruppe sowie die vorstehend genannten heteroaromatischen Gruppen im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

die Methylengruppe in Position 4 einer 6-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Methylgruppe substituiert oder durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

- 48 -

in einer Piperidinogruppe eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte  $-\text{CH}_2-$  Gruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann oder eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte  $-(\text{CH}_2)_2-$  Gruppe durch eine  $-\text{CO}-\text{NR}^8-$  Gruppe ersetzt sein kann oder eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte  $-(\text{CH}_2)_3-$  Gruppe durch eine  $-\text{CO}-\text{NR}^8-\text{CO}-$  Gruppe ersetzt sein kann,

wobei  $\text{R}^8$  ein Wasserstoffatom oder eine  $\text{C}_{1-3}$ -Alkylgruppe darstellt,

$\text{R}^5$  ein Wasserstoffatom oder eine  $\text{C}_{1-3}$ -Alkylgruppe,

**Het** eine 2,4-verknüpfte Pyrrolylen- oder Imidazolylengruppe, die jeweils über die Position 2 an die benachbarte Carbonylgruppe der Formel I gebunden sind und die

an einem Stickstoffatom durch eine  $\text{C}_{1-3}$ -Alkylgruppe substituiert sind und im Kohlenstoffgerüst durch eine  $\text{C}_{1-3}$ -Alkylgruppe oder eine Trifluormethylgruppe substituiert sein können,

$\text{R}^6$  ein Wasserstoffatom oder eine  $\text{C}_{1-3}$ -Alkylgruppe,

$\text{R}^7$  eine terminal durch einen  $\text{C}_{3-7}$ -Cycloalkylrest substituierte  $\text{C}_{1-4}$ -Alkylgruppe, wobei

ein Wasserstoffatom in 4-Stellung eines Cyclohexylrestes durch eine  $\text{C}_{1-5}$ -Alkoxy-,  $\text{C}_{1-3}$ -Alkoxy- $\text{C}_{1-3}$ -alkyl, Phenyl- $\text{C}_{1-3}$ -alkoxy-methyl-, Phenyl- $\text{C}_{1-3}$ -alkylamino-, Phenyl- $\text{C}_{1-2}$ -alkyl-carbonylamino-, Benzoylamino-, Phenylaminocarbonyl-, Phenyl- $\text{C}_{1-3}$ -alkyl-aminocarbonyl-, Carboxy- oder  $\text{C}_{1-3}$ -Alkoxy-carbonylgruppe ersetzt sein kann oder

in einem Cyclopentylrest eine oder zwei durch mindestens eine Bindung voneinander und von der Position 1 getrennte Einfachbindungen jeweils mit einem Phenylrest kondensiert sein können, wobei in einem so gebildeten bi-oder

tricyclischen Ringsystem das an das gesättigte Kohlenstoffatom in Position 1 gebundene Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-carbonylgruppe, in denen terminale Methylgruppen jeweils ganz oder teilweise fluoriert sein können, ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>3-5</sub>-Cycloalkylgruppe substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe, die

durch eine Phenyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl- oder Isothiazolylgruppe,

wobei ein Stickstoffatom der Pyrrolyl-, Pyrazolyl- und Imidazolylgruppe durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe substituiert sein kann und die Phenylgruppe sowie die vorstehend genannten heteroaromatischen Gruppen im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Fluormethoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

substituiert ist,

eine durch einen Phenylrest und eine Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe,

eine Phenyl-C<sub>2-3</sub>-alkinyl-CH<sub>2</sub>-Gruppe, in der ein Wasserstoffatom der Methylen-Gruppe in Position 1 durch eine Methylgruppe ersetzt sein kann und davon unabhängig der Phenylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Phenyl- oder Cyanogruppe substituiert sein kann,

die im C<sub>1-3</sub>-Alkylteil gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Gruppe R<sup>b</sup>-A<sup>b</sup>-E<sup>b</sup>-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, in der

R<sup>b</sup> eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Fluormethoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Phenylgruppe,

eine 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die

über ein Kohlenstoffatom oder, sofern A<sup>b</sup> eine Bindung darstellt, auch über ein Stickstoffatom gebunden sein kann und die eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei die vorstehend genannten Heteroarylreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino- oder Acetylaminogruppe monosubstituiert oder, mit Ausnahme von mehr als zwei Heteroatome enthaltenden 5-gliedrigen Heteroarylresten, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe und einen Substituenten

ausgewählt aus Fluor, Chlor, Brom, C<sub>1-3</sub>-Alkyl, Trifluormethyl, Phenyl, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy und Trifluormethoxy auch disubstituiert sein können,

eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkylgruppe, wobei

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in 3-Stellung einer Cyclopentylgruppe oder in 3- oder 4-Stellung einer Cyclohexylgruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentylen- oder 1,2-Ethylendioxygruppe ersetzt sein können,

eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder

ein Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann oder/und

jeweils das Kohlenstoffatom in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-, Phenyl- oder 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-1,2,4-triazol-3-ylgruppe substituiert sein kann oder

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in Position 3 einer 5-gliedrigen oder in Position 3 oder 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentylen- oder 1,2-Ethylendioxygruppe ersetzt sein können,

A<sup>b</sup> eine Bindung, ein Sauerstoffatom, eine -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -O-CH<sub>2</sub>-, Carbonyl-, -NH-CO- oder -CO-NH-Gruppe,

in denen ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann,



E<sup>b</sup> eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Acetylamino- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Phenylengruppe bedeuten, oder

die Gruppe R<sup>c</sup>-A<sup>c</sup>-E<sup>c</sup>-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, in der

R<sup>c</sup> eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Phenylgruppe oder

eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder

ein Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann oder/und

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in Position 3 einer 5-gliedrigen oder in Position 3 oder 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentylen- oder 1,2-Ethylendioxygruppe ersetzt sein können,

A<sup>c</sup> eine Bindung,

E<sup>c</sup> eine über zwei Kohlenstoffatome gebundene 5-gliedrige Heteroarylengruppe, die

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

- 53 -

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

oder eine Pyridinylen-, Pyridazinylen- oder Pyrimidinylengruppe,

wobei die vorstehend genannten 5- und 6-gliedrigen Heteroarylenreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Acetylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können, bedeutet,

oder R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> zusammen eine n-Alkylen-Brücke mit 4 oder 5 Kohlenstoffatomen, in der

ein Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann oder/und

eine -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gruppe durch eine gegebenenfalls durch eine Phenyloxy- oder Benzylgruppe substituierte 1,2-verknüpfte Phenylengruppe ersetzt sein kann, wobei

die Phenyloxy- oder Benzylgruppe im aromatischen Teil und die Phenylengruppe unabhängig voneinander durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Acetylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

oder das Kohlenstoffatom in Position 3 einer n-Pentylengruppe durch eine terminal durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Acetylamino- oder N-(Methyl)-acetylaminogruppe oder eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe monosubstituiert oder durch eine Phenylgruppe und eine Cyanogruppe disubstituiert sein kann,

bedeuten, wobei die bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Phenylgruppen, sofern nichts anderes erwähnt wurde, durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, durch eine Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Phenyl-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Acetylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

die bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Alkyl- und Alkoxygruppen oder in den in vorstehend definierten Gruppen der Formel I enthaltenen Alkylteile mit mehr als zwei Kohlenstoffatomen geradkettig oder verzweigt sein können, soweit nichts anderes erwähnt wurde,

die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Carboxygruppen durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe ersetzt sein können oder/und

die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Amino- und Iminogruppen jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest substituiert sein können,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze,

insbesondere jedoch diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen

$X_1$  die Gruppe  $CR^1$ ,

$X_2$  die Gruppe  $CR^2$ ,

$X_3$  die Gruppe  $CR^3$  und

$X_4$  die Gruppe  $CR^4$ ,

wobei  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und  $R^4$  jeweils ein Wasserstoffatom oder

eine der Gruppen  $R^1$  bis  $R^4$  ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe oder eine Trifluormethylgruppe darstellen und die restlichen der Gruppen  $R^1$  bis  $R^4$  jeweils ein Wasserstoffatom bedeuten,

$A^a$  eine Bindung, ein Sauerstoffatom, eine  $-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_2-$ ,  $-NH-$ , oder  $-N(C_{1-3}\text{-Alkyl})$ -Gruppe,

wobei ein Stickstoffatom der Gruppe  $A^a$  nicht mit einem Stickstoffatom einer 5-gliedrigen Heteroarylgruppe der Gruppe  $R^a$  verknüpft ist,

$R^a$  eine Phenyl-, 2-Pyridinyl-, 3-Pyridinyl- oder 4-Pyridinylgruppe,

eine 1-Pyrrolyl-, 2-Pyrrolyl-, 3-Pyrrolyl-, 2-Thienyl- oder 3-Thienylgruppe,

wobei das Stickstoffatom der Pyrrolylgruppe durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituiert sein kann und die Phenylgruppe sowie die vorstehend genannten heteroaromatischen Gruppen im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder Trifluormethylgruppe substituiert sein können,

eine Pyrrolidino-, Piperidino- oder Morpholinogruppe

$R^5$  ein Wasserstoffatom,

**Het** eine 2,4-verknüpfte Pyrrolylen- oder Imidazolylengruppe, die jeweils über die Position 2 an die benachbarte Carbonylgruppe der Formel I gebunden sind und die

an einem Stickstoffatom durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituiert sind und im Kohlenstoffgerüst durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe oder eine Trifluormethylgruppe substituiert sein können,

$R^6$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe,

$R^7$  die Gruppe  $R^d-CH_2-$  oder  $R^d-CH_2-CH_2-$ , in denen ein Wasserstoffatom der Methylengruppe in Position 1 durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe oder eine Cyclopropylgruppe ersetzt sein kann und in denen

$R^d$  eine Phenyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, 2-Pyridinyl-, 3-Pyridinyl-, 4-Pyridinyl-, 2-Pyrimidinyl- oder 5-Pyrimidinylgruppe,

wobei die Phenylgruppe sowie die vorstehend genannten heteroaromatischen Gruppen im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine  $C_{1-4}$ -Alkyl-, Trifluormethyl-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy- oder Fluormethoxygruppe substituiert sein können,

bedeutet,

eine Phenyl- $C\equiv C-CH_2$ -Gruppe, in der ein Wasserstoffatom der Methylengruppe in Position 1 durch eine Methylgruppe ersetzt sein kann und davon unabhängig der Phenylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine  $C_{1-4}$ -Alkyl-, Trifluormethyl- oder Phenylgruppe substituiert sein kann,

die Gruppe  $R^b-A^b-E^b-CH_2-$ , in der ein Wasserstoffatom der Methylengruppe in Position 1 durch eine Methylgruppe ersetzt sein kann und in der

R<sup>b</sup> eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Methoxy-, Carboxy- oder Methoxy-carbonylgruppe substituierte Phenylgruppe,

eine über ein Kohlenstoffatom oder, sofern A<sup>b</sup> eine Bindung darstellt, auch über ein Stickstoffatom gebundene Pyrrolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl-, Isothiazolyl-, Oxadiazol- oder Thiadiazolylgruppe, in denen ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

eine 2-Pyridyl-, 3-Pyridyl-, 4-Pyridyl-, Pyrazinyl-, 2-Pyrimidinyl-, 4-Pyrimidinyl-, 5-Pyrimidinyl-, 3-Pyridazinyl- oder 4-Pyridazinylgruppe,

wobei die vorstehend genannten 5- und 6-gliedrigen Heteroarylreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino- oder Acetylaminogruppe monosubstituiert oder, mit Ausnahme von mehr als zwei Heteroatome enthaltenden 5-gliedrigen Heteroarylresten, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe und einen Substituenten ausgewählt aus Fluor, Chlor, Brom, C<sub>1-3</sub>-Alkyl, Trifluormethyl, Phenyl, auch disubstituiert sein können,

eine C<sub>5-6</sub>-Cycloalkylgruppe, wobei

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in 3-Stellung der Cyclopentylgruppe oder in 4-Stellung der Cyclohexylgruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentilen- oder 1,2-Ethylendioxygruppe ersetzt sein können,

oder eine 5- bis 6-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

N-[4-(Pyridin-4-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carboxamide,

N-(4'-Chlorobiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carboxamide,

N-[3-(4-Methylphenyl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carboxamide,

N-[3-(4-Isopropylphenyl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carboxamide,

N-[4-(6-Methylpyridazin-3-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carboxamide,

N-(4'-Methoxycarbonylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carboxamide,

N-[4-(1,4-Dioxo-spiro[4.5]dec-8-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carboxamide,

N-[4-(3,4-Dihydro-2H-chinolin-1-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carboxamide,

N-[4-(Pyridin-3-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carboxamide,

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-fluorobiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carboxamide,

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-methylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carboxamide,

N-(4'-Hydroxycarbonylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carboxamide,

N-(4'-Hydroxybiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carboxamide,

N-[3-(4-Biphenyl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-imidazol-2-carboxamide,

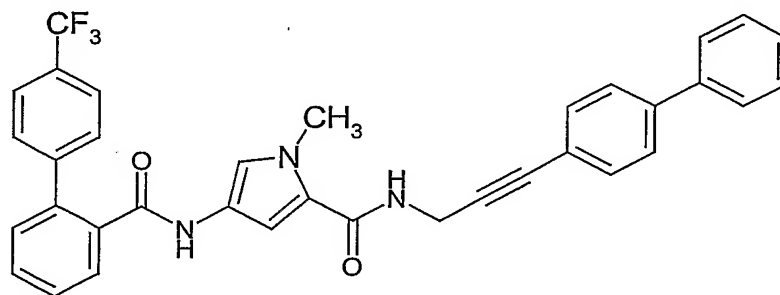
N-[4-(1,4-Dioxo-spiro[4.5]dec-8-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-imidazol-2-carboxamide,

N-[3-(4-tert-Butylphenyl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-imidazol-2-carboxamide,

N-[4-(5-Dimethylaminopyridin-2-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid,  
 N-[3-(Biphenyl-4-yl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid,  
 N-[4-(4-Methylpiperidino)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluor-methylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure-amid,  
 N-[4-(1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4.5]dec-8-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid,  
 N-[4-(3-Aza-spiro[5.5]undec-3-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid,  
 N-(4-Benzoyloxy-benzyl)-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid und  
 N-[4-(3,4-Dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid  
 sowie deren Salze.

Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I sind für die erfindungsgemäße Kombination ganz besonders geeignet:

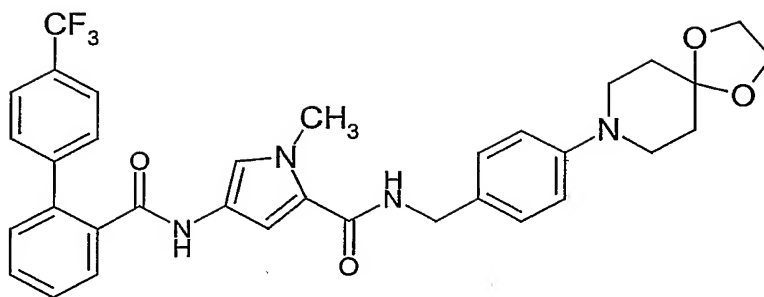
(a) N-[3-(Biphenyl-4-yl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid



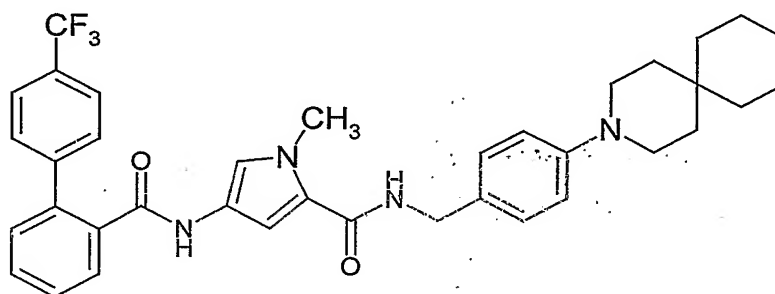
(b) N-[4-(1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4.5]dec-8-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid



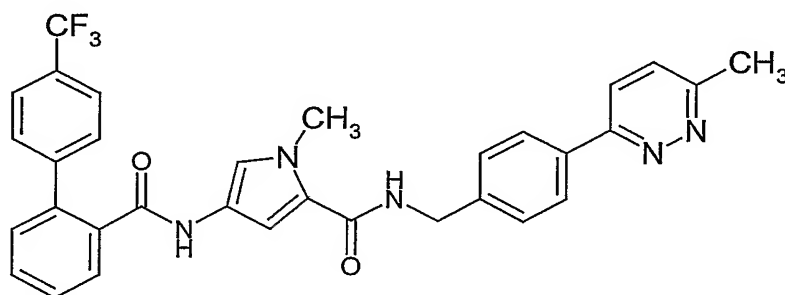
- 62 -



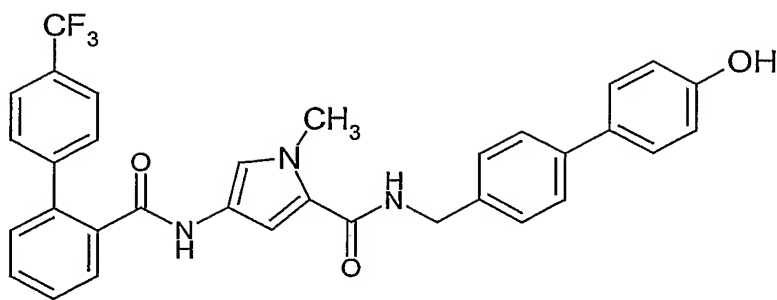
(c) N-[4-(3-Aza-spiro[5.5]undec-3-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluoromethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid



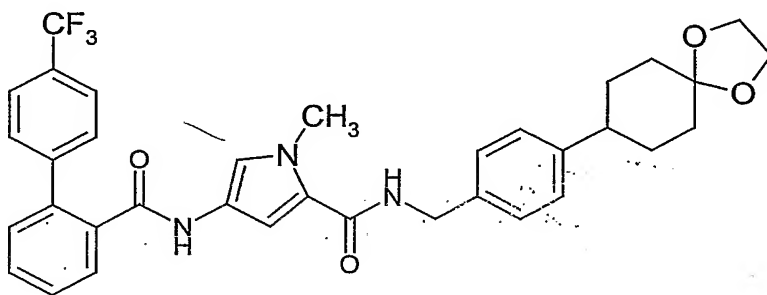
(d) N-[4-(6-Methylpyridazin-3-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluoromethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid



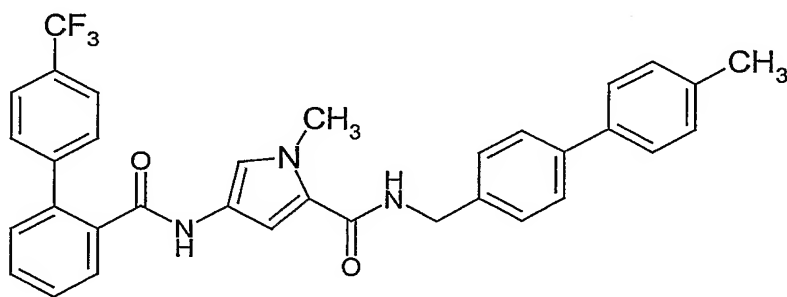
(e) N-(4'-Hydroxybiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluoromethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid



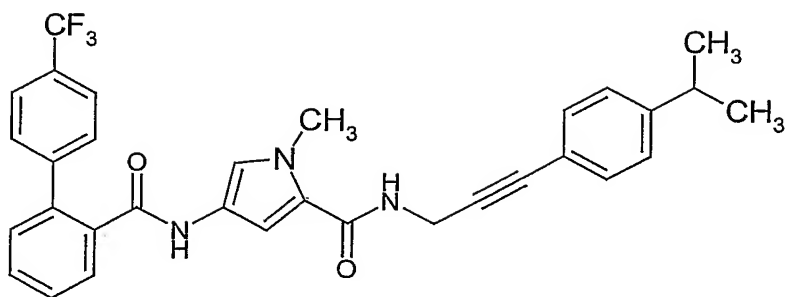
(f) N-[4-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid



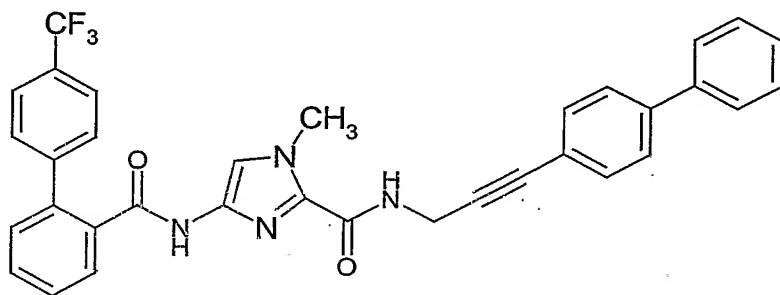
(g) N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid



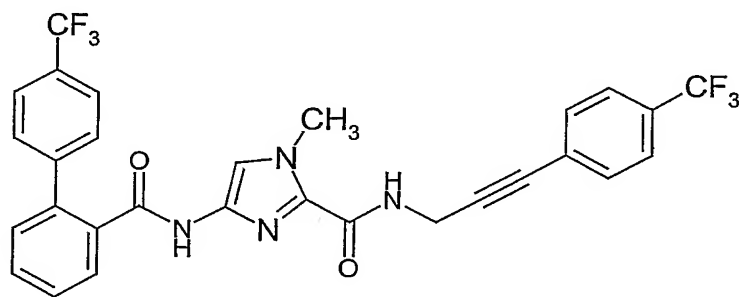
(h) N-[3-(4-Isopropylphenyl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid



(i) N-[3-(4-Biphenyl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid

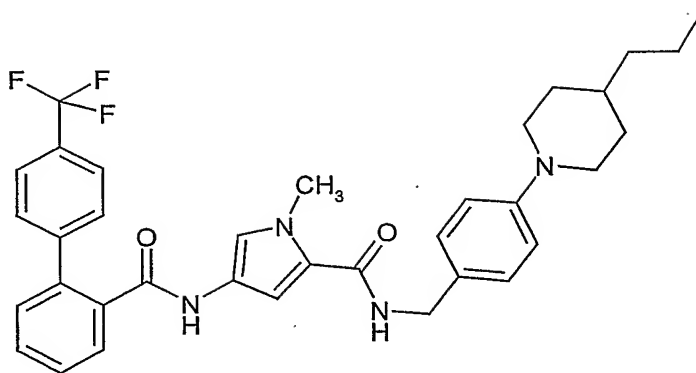


(j) N-[3-(4-Trifluormethylphenyl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluor-methylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid



und

(k) N-[4-(4-Propylpiperidino)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure-amid



2

sowie deren Salze, insbesondere jedoch

(a) N-[3-(Biphenyl-4-yl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid,

(c) N-[4-(3-Aza-spiro[5.5]undec-3-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid,

(f) N-[4-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-tri-fluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbon-säureamid,

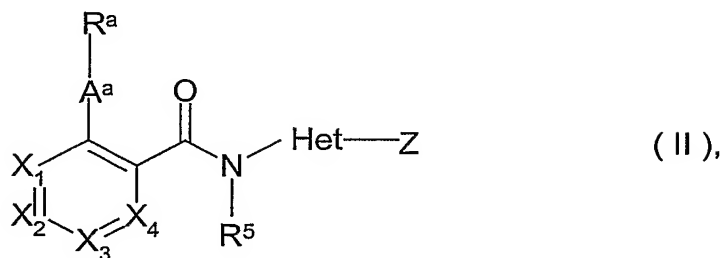
(i) N-[3-(4-Biphenyl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid und

k) N-[4-(4-Propylpiperidino)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure-amid

sowie deren Salze.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können nach literaturbekannten Verfahren hergestellt werden, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

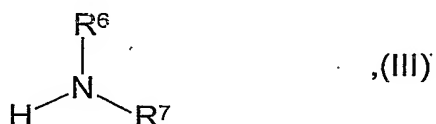
a. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$X_1$  bis  $X_4$ ,  $R^a$ ,  $A^a$ ,  $R^5$  und Het wie eingangs erwähnt definiert sind und Z eine Carboxygruppe oder ein reaktives Derivat einer Carboxygruppe darstellt,

mit einem Amin der allgemeinen Formel



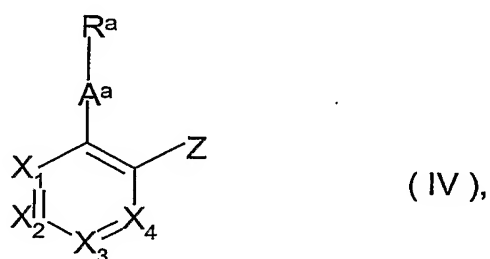
in der

$R^6$  und  $R^7$  wie eingangs erwähnt definiert sind.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise mit einem entsprechenden Halogenid oder Anhydrid der allgemeinen Formel II in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Acetonitril oder Sulfolan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base bei Temperaturen zwischen  $-20$  und  $200^\circ\text{C}$ , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen  $-10$  und  $160^\circ\text{C}$ , durchgeführt. Diese kann jedoch auch mit der freien Säure gegebenenfalls in Gegenwart eines die Säure aktivierenden Mittels, z. B. Propanphosphonsäurecycloanhydrid oder 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat (TBTU), oder eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Chlorwasserstoff, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluol-

sulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclo-hexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benztriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder N,N'-Thionylidiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C, durchgeführt werden.

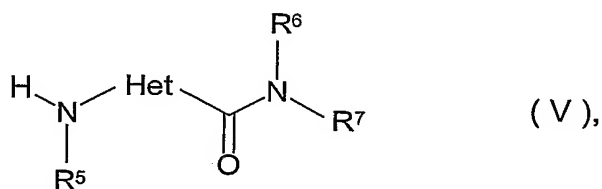
b. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

X<sub>1</sub> bis X<sub>4</sub>, R<sup>a</sup> und A<sup>a</sup> wie eingangs erwähnt definiert sind und Z eine Carboxygruppe oder ein reaktives Derivat einer Carboxygruppe darstellt,

mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

R<sup>5</sup> bis R<sup>7</sup> und Het wie eingangs erwähnt definiert sind.

Die Umsetzung kann entsprechend den vorstehend bei Verfahren (a) genannten Bedingungen erfolgen.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe enthält, so kann diese mittels Acylierung

oder Sulfonylierung in eine entsprechende Acyl- oder Sulfonylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Imino-Gruppe enthält, so kann diese mittels Alkylierung oder reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, so kann diese mittels Veresterung in einen entsprechenden Ester der allgemeinen Formel I übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxy- oder Estergruppe enthält, so kann diese mittels Amidierung in ein entsprechendes Amid der allgemeinen Formel I übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine olefinische Doppelbindung oder eine C-C-Dreifachbindung enthält, so kann diese mittels katalytischer Hydrierung in eine entsprechende Alkyl- oder Alkylenverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden.

Die nachträgliche Acylierung oder Sulfonylierung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan mit einem entsprechenden Acyl- oder Sulfonylderivat gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benzotriazol und gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart von 4-Dimethylaminopyridin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlen-

stoff, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

Die nachträgliche Alkylierung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan mit einem Alkylierungsmittel wie einem entsprechenden Halogenid oder Sulfonsäureester, z.B. mit Methyljodid, Ethylbromid, Dimethylsulfat oder Benzylchlorid, gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

Die nachträgliche reduktive Alkylierung wird mit einer entsprechenden Carbonylverbindung wie Formaldehyd, Acetaldehyd, Propionaldehyd, Aceton oder Butyraldehyd in Gegenwart eines komplexen Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid oder Natriumcyanoborhydrid zweckmäßigerweise bei einem pH-Wert von 6-7 und bei Raumtemperatur oder in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium/Kohle, bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar durchgeführt. Die Methylierung wird jedoch vorzugsweise in Gegenwart von Ameisensäure als Reduktionsmittel bei erhöhten Temperaturen, z.B. bei Temperaturen zwischen 60 und 120°C, durchgeführt.

Die nachträgliche Veresterung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan oder besonders vorteilhaft in einem entsprechenden Alkohol gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benzotriazol und gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart von 4-Dimethylaminopyridin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenyl-



phosphin/Tetrachlorkohlenstoff, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

Die nachträgliche Amidierung wird durch Umsetzung eines entsprechenden reaktionsfähigen Carbonsäurederivates mit einem entsprechenden Amin gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan, wobei das eingesetzte Amin gleichzeitig als Lösungsmittel dienen kann, gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base oder mit einer entsprechenden Carbonsäure in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborat, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benzotriazol und gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart von 4-Dimethylamino-pyridin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

Die nachträgliche katalytische Hydrierung wird mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle oder Platin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar, durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, tert. Butyl-dimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Methyl-, Ethyl-, tert. Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

als Schutzreste für eine Carboxygruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert. Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und

als Schutzreste für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C. Die Abspaltung einer Silylgruppe kann jedoch auch mittels Tetrabutylammoniumfluorid wie vorstehend beschrieben erfolgen.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Methanol oder Diethylether.

Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auf-

trennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

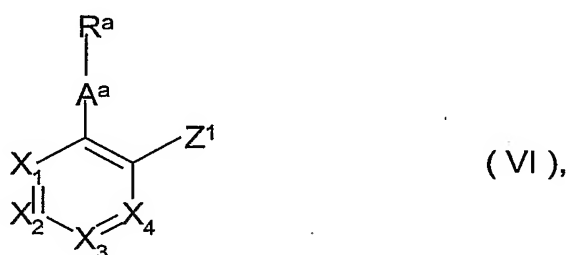
Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)- oder (-)-Menthyl-oxycarbonyl in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

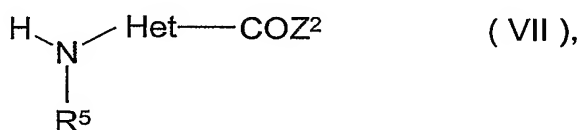
Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine saure Gruppe wie eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Arginin, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis V sind entweder literaturbekannt oder man erhält diese nach literaturbekannten Verfahren bzw. werden in den Beispielen beschrieben.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel II erhält man beispielsweise durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der  $X_1$  bis  $X_4$ ,  $A^a$  und  $R^a$  wie eingangs erwähnt definiert sind und  $Z^1$  eine Carboxygruppe oder ein reaktives Derivat einer Carboxygruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel



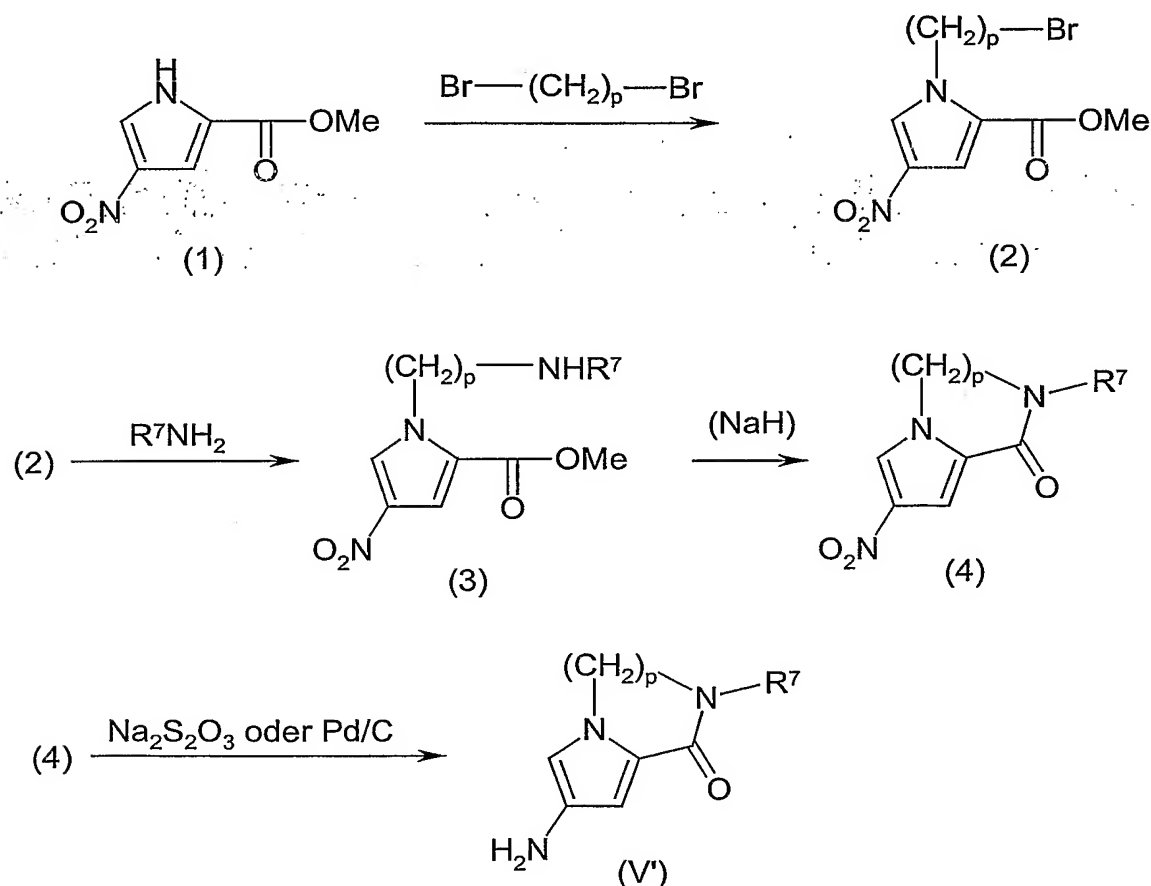
in der  $R^5$  und Het wie eingangs erwähnt definiert sind und  $Z^2$  ein Schutzgruppe für eine Carboxygruppe darstellt, und anschließender Abspaltung der Schutzgruppe.

Die Amine der allgemeinen Formel III sind literaturbekannt oder nach literaturbekannten Verfahren zugänglich.

Die aromatischen oder heteroaromatischen Carbonsäuren gemäß der allgemeinen Formel IV sind literaturbekannt oder lassen sich mittels literaturbekannter Verfahren aus entsprechenden Aryl- oder Heteroaryl-Edukten herstellen.

Die Amino-heteroarylcarbonsäureamide gemäß der allgemeinen Formel V sind ebenfalls literaturbekannt oder lassen sich in einfacher Weise aus gegebenenfalls substituierten Amino-heteroarylcarbonsäuren durch Umsetzung mit den entsprechenden Aminen oder aus Nitro-heteroarylcarbonsäuren durch Umsetzung mit den entsprechenden Aminen und anschließender Reduktion der Nitrogruppe herstellen.

Ausgangsverbindungen der Formel V', in denen Het eine 5-gliedrige Heteroarylen-Gruppe bedeutet, die eine durch die Gruppe  $R^9$  substituierte Iminogruppe enthält, wobei  $R^9$  zusammen mit  $R^6$  eine  $-(CH_2)_p-$  Brücke darstellt, erhält man beispielsweise analog dem folgenden Syntheschema:



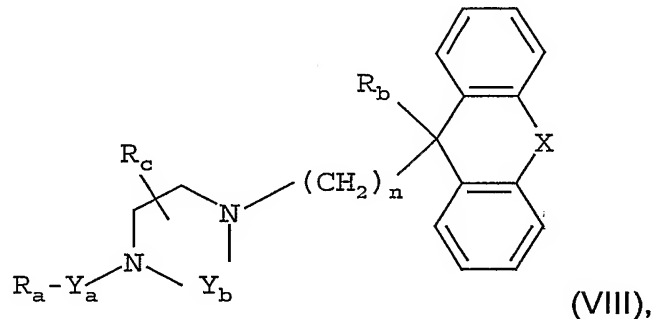
Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträgliche Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf. Diese stellen insbesondere wertvolle Inhibitoren des mikrosomalen Triglyze-

rid-Transferproteins (MTP) dar und eignen sich daher zur Senkung der Plasmaspiegel der atherogenen Lipoproteine.

Beispielsweise können die erfindungsgemäßen Verbindungen auf ihre biologischen Wirkungen wie folgt untersucht werden:

Inhibitoren von MTP wurden durch einen zellfreien MTP-Aktivitätstest identifiziert. Solubilisierte Lebermikrosomen aus verschiedenen Spezies (z.B. Ratte, Schwein) können als MTP-Quelle benutzt werden. Zur Herstellung von Donor- und Akzeptorvesikeln wurden in organischen Lösungsmitteln gelöste Lipide in einem geeigneten Verhältnis gemischt und durch Verblasen des Lösungsmittels im Stickstoffstrom als dünne Schicht auf eine Glasgefäßwand aufgebracht. Die zur Herstellung von Donorvesikeln verwendete Lösung enthielt 400  $\mu\text{M}$  Phosphatidylcholin, 75  $\mu\text{M}$  Cardiolipin und 10  $\mu\text{M}$  [ $^{14}\text{C}$ ]-Triolein (68,8  $\mu\text{Ci/mg}$ ). Zur Herstellung von Akzeptorvesikeln wurde eine Lösung aus 1,2 mM Phosphatidylcholin, 5  $\mu\text{M}$  Triolein und 15  $\mu\text{M}$  [ $^3\text{H}$ ]-Dipalmitoylphosphatidylcholin (108 mCi/mg) verwendet. Vesikel entstehen durch Benetzung der getrockneten Lipide mit Testpuffer und anschließende Ultraschallung. Vesikelpopulationen einheitlicher Größe wurden durch Gelfiltration der ultraschallten Lipide erhalten. Der MTP-Aktivitätstest enthält Donorvesikel, Akzeptorvesikel sowie die MTP-Quelle in Testpuffer. Substanzen wurden aus konzentrierten DMSO-haltigen Stammlösungen zugegeben, die Endkonzentration an DMSO im Test betrug 0,1%. Die Reaktion wurde durch Zugabe von MTP gestartet. Nach entsprechender Inkubationszeit wurde der Transferprozeß durch Zugabe von 500  $\mu\text{l}$  einer SOURCE 30Q Anionenaustauscher-Suspension (Pharmacia Biotech) gestoppt. Die Mischung wurde für 5 Minuten geschüttelt und die an das Anionenaustauschermaterial gebundenen Donorvesikel durch Zentrifugation abgetrennt. Die sich im Überstand befindende Radioaktivität von [ $^3\text{H}$ ] und [ $^{14}\text{C}$ ] wurde durch Flüssigkeits-Szintillations-Messung bestimmt und daraus die Wiederfindung der Akzeptorvesikel und die Triglyzerid-Transfer-Geschwindigkeit berechnet.

Eine zweite erfindungsgemäße Ausführungsform betrifft Kombinationen enthaltend MTP Inhibitoren der allgemeinen Formel VIII



die aus der WO 01/47899 bereits bekannt sind, sowie deren Isomere und deren Salze verwendet werden. Auf die WO 01/47899 wird diesbezüglich vollinhaltlich Bezug genommen.

In der allgemeinen Formel VIII bedeuten

n die Zahl 2, 3, 4 oder 5,

X eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, ein Sauerstoffatom, eine Methylen-, Ethylen-, Imino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-iminogruppe,

Y<sub>a</sub> eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,

Y<sub>b</sub> die Gruppe -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, wobei m die Zahl 2 oder 3 bedeutet und in der ein Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe oder eine mit einem Stickstoffatom verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

R<sub>a</sub> eine C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy- oder Aminogruppe, wobei die Aminogruppe durch C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-C<sub>1-4</sub>-alkyl- oder Phenylgruppen mono- oder disubstituiert sein kann und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine Phenyl-, Naphthyl-, Tetrahydronaphthyl-, Phenoxy- oder Heteroarylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonyl- oder



C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonyloxygruppe substituierte C<sub>1-9</sub>-Alkylgruppe, die im Alkylteil durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, durch ein oder zwei Phenylgruppen, durch eine Naphthyl-, Fluorenyl-, Phenoxy-, Heteroaryl- oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe substituiert sein kann, oder eine durch eine Phenylgruppe substituierte C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe,

eine Phenylcarbonyl-, Naphthylcarbonyl-, Tetrahydronaphthylcarbonyl-, Phenoxy-carbonyl- oder Heteroarylcarbonylgruppe, eine C<sub>1-9</sub>-Alkylcarbonylgruppe, die im Alkylteil durch ein oder zwei Phenylgruppen, durch eine Naphthyl-, Fluorenyl-, Phenoxy-, Heteroaryl- oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe substituiert sein kann, oder eine durch eine Phenylgruppe substituierte C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylcarbonylgruppe,

wobei alle vorstehend unter R<sub>a</sub> erwähnten Phenyl-, Naphthyl- und Heteroarylteile jeweils durch die Reste R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> substituiert sein können, wobei

R<sub>1</sub> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Cyano-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>2-4</sub>-Alkenyl-, Phenyl-, Hydroxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl-, N,N-Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonyl-, Nitro-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylcarbonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-sulfonylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylsulfonylamino- und

R<sub>2</sub> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Hydroxy- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxygruppe, wobei in den vorstehend erwähnten Alkyl- und Alkoxyteilen der Reste R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> die Wasserstoffatome jeweils ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, oder

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen eine Methylendioxygruppe darstellen,

oder wobei alle vorstehend unter R<sub>a</sub> erwähnten Phenylteile jeweils durch drei Chlor- oder Bromatome oder durch drei bis fünf Fluoratome substituiert sein können,

$R_b$  eine Carboxy-,  $C_{1-6}$ -Alkoxycarbonyl-,  $C_{1-6}$ -Alkoxycarbonyl- $C_{1-3}$ -alkylcarbonyl-,  $C_{3-7}$ -Cycloalkoxycarbonyl- oder Phenyl- $C_{1-3}$ -alkoxycarbonylgruppe oder eine  $R_3NR_4$ -CO-Gruppe, in der

$R_3$  und  $R_4$ , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome,  $C_{1-6}$ -Alkylgruppen, in denen die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können und der  $C_{1-3}$ -Alkylteil einer  $C_{1-3}$ -Alkylamino-Gruppe durch eine Carboxy- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxycarbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung auch durch eine Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl-, Pyridyl-, Pyridinyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Phenyl-, Naphthyl- oder Phenyl- $C_{1-3}$ -alkylgruppen, wobei die vorstehend erwähnten Phenylgruppen jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, durch eine Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Carboxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylaminocarbonyl-, N,N-Di-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-aminocarbonyl- oder N,N-Di-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein können, oder

$R_3$  und  $R_4$  zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 in einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe zusätzlich durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-iminogruppe ersetzt sein kann, darstellen,

und  $R_c$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe,

wobei die tricyclische Gruppe in der vorstehend erwähnten allgemeinen Formel I zusätzlich durch Fluor- oder Chloratome, durch Methyl- oder Methoxygruppen mono- oder disubstituiert sein kann und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

unter den vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, oder

eine 5-gliedrige Heteroarylgruppe, enthaltend eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und ein oder zwei Stickstoffatome oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und ein Stickstoffatom zu verstehen ist,

wobei an die vorstehend genannten Heteroarylgruppen über eine Vinylengruppe jeweils ein Phenylring ankondensiert sein kann,

und wobei die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnte Carboxygruppe außerdem durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe ersetzt sein kann,

und alle vorstehend erwähnten gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, geradkettig oder verzweigt sein können, sofern nichts anderes erwähnt wurde.

Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel VIII sind in Kombination mit Fibraten, insbesondere mit Fenofibrat, besonders wertvoll und daher erfindungsgemäß bevorzugt:

9-{4-[4-(4-Trifluormethyl-phenylacetyl)-piperazino]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

9-[4-(4-Phenylacetyl-piperazino)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

9-(4-{4-[2-Phenyl-butyryl]-piperazino}-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

9-(4-{4-(3-Phenylpropionyl)-piperazino}-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

9-{4-[4-(4-Phenyl-buteryl)-piperazino]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

9-(4-{4-(4-(Pyridin-2-yl-acetyl)-piperazino)-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

9-(4-{4-[2-Oxo-2-phenyl-acetyl]-piperazino}-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

9-(4-{4-[(2,4-Dichlorphenyl)-acetyl]-piperazino}-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid.

Eine ganz besonders bevorzugte Ausführungsform betrifft Kombinationen einer der folgenden MTP-Inhibitoren mit Fibraten, insbesondere mit Fenofibrat:

(a) N-[3-(Biphenyl-4-yl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid,

(c) N-[4-(3-Aza-spiro[5.5]undec-3-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid,

(f) N-[4-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid,

(i) N-[3-(4-Biphenyl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid oder

k) N-[4-(4-Propylpiperidino)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure-amidsowie deren Salze.

Darüber hinaus können beispielsweise auch folgende MTP Inhibitoren erfindungsgemäß verwendet werden:

9-[4-[4-[2-(4-Trifluormethylphenyl)benzoylamino]piperidin-1-yl]butyl]-N-(2,2,2-trifluor-ethyl)-9H-fluoren-9-carboxamid (BMS-201038; Verbindung 9 aus Wetterau JR et al., Science 282, 751-754 (1998); Verbindung 1 aus Robl JA et al., J Med Chem 44, 851-856 (2001))

9-[4-[2,5-Dimethyl-4-[[[4'-(trifluormethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]carbonyl]amino]-1H-benzimidazol-1-yl]butyl]-N-(2,2,2-trifluor-ethyl)-9H-fluoren-9-carboxamid (BMS-212122; Verbindung 3g aus Robl JA et al., J Med Chem 44, 851-856 (2001))

2(S)-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)phenyl]-N-(2-hydroxy-1(R)-phenylethyl)acetamid (Implitapide, BAY-13-9952; Sorbera LA et al., Drugs of the Future 25 (11): 1138-1144 (2000))

2-Cyclopentyl-2-{4-[(2,4-dimethyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-9-yl)methyl]phenyl}-2'-phenylacetohydrazid (WO 00/71502)

2-{4-[(2,4-Dimethylpyrimido[1,2-a]indol-10-yl)methyl]phenyl}-3-methyl-2'-phenylbutanhydrazid (WO 01/74817)

(-)-[2S-[2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ (S\*)]]-4-[4-[4-[4-[[2-(4-Chlorphenyl)-2-[(4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio]methyl]-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]phenyl]-1-piperazinyl]phenyl]-2,4-dihydro-2-(1-methylpropyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on (R-103757; Verbindung 40 aus WO 96/13499) sowie deren Sulfoxide wie z.B. (-)-[2S-[2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ (S\*)]]-4-[4-[4-[4-[[2-(4-Chlorphenyl)-2-[(4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)sulfonyl]methyl]-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]phenyl]-1-piperazinyl]phenyl]-2,4-dihydro-2-(1-methylpropyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on usw. (WO 00/37463)

Verbindungen aus WO 00/05201:

(S)-6-Methyl-4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäure-(2-methylsulfonylamino-indan-5-yl)-amid (Beispiel 13b)

(R)-6-Methyl-4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäure-(2-methoxycarbonylamino-indan-5-yl)-amid (Beispiel 13i)

sowie (S)-6-Methyl-4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäure-(2-methoxycarbonylamino-indan-5-yl)-amid

(R)-4-Fluor-4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäure-(2-methylsulfonylamino-indan-5-yl)-amid (Beispiel 13a)

sowie (S)-4-Fluor-4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäure-(2-methylsulfonylamino-indan-5-yl)-amid

6-Methyl-4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäure-(2-dimethylaminocarbonylamino-indan-5-yl)-amid (Beispiel 2ey)

4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonsäure-[2-(2H-[1,2,4]triazol-3-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl]-amid (CP-346086; WO 97/41111 und WO 96/40640)

4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonsäure-[2-(2-acetylamino-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl]-amid (CP-395919; WO 98/23593 und EP 0 887 345)

Als Fibrate können erfindungsgemäß beispielsweise folgende Verbindungen verwendet werden (Internationale Freinamen):

Bezafibrat

Ciprofibrat

Clofibrat

Fenofibrat

Gemfibrozil

Die in der Erfindung allgemein und speziell genannten Substanzen werden systemisch verabreicht, z.B. oral oder parenteral. Bevorzugt ist die orale Gabe. Sie können in systemische Formulierungen wie Tabletten, Kapseln, Pulver, Lösungen, Suspensionen, Injektionsformulierungen oder dergleichen eingeschlossen werden. Geeignete pharmazeutisch akzeptable Trägerstoffe, die zusammen mit den Substanzen dieser Erfindung eingesetzt werden können, sind beispielsweise inerte feste Füllstoffe oder verdünnende Mittel sowie sterile wässrige oder organische Lösungen. Falls notwendig können weitere Stoffe den pharmazeutischen Zusammensetzungen beigelegt werden, wie beispielsweise Anti-Oxidantien, Gleitmittel, Puffer, Duftstoffe und Süßstoffe.

MTP Inhibitoren und Fibrate können entweder in getrennten systemischen Formulierungen oder in einer gemeinsamen Formulierung verabreicht werden.

Die Dosierung, in der eine Substanz dieser Erfindung an warmblütige Tiere einschließlich des Menschen verabreicht wird, kann entsprechend dem physischen Zustand variiert werden. Dies schließt eine Berücksichtigung von beispielsweise

Alter, Gewicht, Geschlecht, Rasse und allgemeinem Gesundheitszustand ein. Die Dosierung wird weiterhin durch die Art der Verabreichung bestimmt.

Im allgemeinen wird die tägliche Dosis des MTP Inhibitors zwischen etwa 0,5 mg und etwa 500 mg liegen, bevorzugt zwischen 1 mg und 200 mg. Besonders bevorzugt ist der Bereich zwischen 1 mg und 50 mg. Diese Menge kann als Einmalgabe oder aufgeteilt auf mehrere Gaben verabreicht werden.

Im allgemeinen wird die tägliche Dosis des Fibrats zwischen etwa 50 mg und etwa 5000 mg liegen, bevorzugt zwischen 50 mg und 1000 mg. Besonders bevorzugt ist der Bereich zwischen 50 und 600 mg. Diese Menge kann als Einmalgabe oder aufgeteilt auf mehrere Gaben verabreicht werden.

#### Testbeschreibung

Die Wirksamkeit der Kombination eines MTP Inhibitors mit einem Fibrat und der Einfluß auf hepatische Steatose und Lebertoxizität kann auf folgende Art und Weise in vivo getestet werden. Hyperlipämische Ratten (z.B. der Rattenstamm fa/fa) erhalten die Wirksubstanzen als Suspension in 0,45% NaCl und 5% Polyethylenglycol 400 oral mit einer Schlundsonde appliziert (5 ml/kg KGW). Die Applikationen können einmal oder mehrmals am Tag erfolgen für eine Dauer von 4 Tagen, alternativ auch über einen längeren Zeitraum. Am Tag nach der letzten Applikation werden Blutproben durch Punktion des retroorbitalen Venenplexus entnommen und Plasma präpariert. Im Plasma werden die Konzentrationen an Cholesterol und Triglyzeriden sowie die Aktivitäten der Leberenzyme (z.B. ALT, AST, GLDH) nach wohlbekannten Methoden der klinischen Chemie bestimmt. Diese Substrate und Enzyme im Plasma können beispielsweise mit einem HITACHI 917 Automatic Analyzer gemessen werden, wobei Reagenzien der Fa. Roche Diagnostics (Mannheim) entsprechend den folgenden Protokollen von Roche Diagnostics verwendet werden:

ALT: BM/HITACHI 917/Keysys No. 1876805

AST: BM/HITACHI 917/Keysys No. 1876848

GLDH: Glutamat-Dehydrogenase, Nr. 1929992

Cholesterol: BM/HITACHI 917, Boehringer Mannheim System Nr. 1 491 458

Triglyzeride: BM/HITACHI 917, Boehringer Mannheim System Nr. 1 730 711.

Zusätzlich kann die Leber entnommen werden, um die hepatische Steatose durch Messung des Lipidgehalts (Triglyzeride, freie Fettsäuren, Cholesterol) in diesem Organ zu ermitteln. Dazu werden 200 mg Leber nach Zusatz von 2 ml Isopropanol homogenisiert und für 10 min unter Schütteln extrahiert. Der Extrakt wird für 10 min bei 4°C und 4000 Upm zentrifugiert und ein Aliquot des Überstandes zur Bestimmung der Lipidparameter eingesetzt. Die Messung der Lipide in der Leber erfolgt mit kommerziell erhältlichen Test-Kits nach Angaben des Herstellers (für Triglyzeride: Triglyzerid-Duo S der Fa. BIOMED Labordiagnostik GmbH, Oberschleißheim; für Cholesterol: Cholesterin-Duo S der Fa. BIOMED Labordiagnostik GmbH, Oberschleißheim; für freie Fettsäuren: NEFA C der Fa. Wako Chemicals GmbH, Neuss).

#### Beschreibung der Zeichnungen

Die Figuren 1a und 1b stellen den Befund des ersten pharmakologischen Beispiels (Beispiel A) graphisch dar. Figur 1a zeigt den Plasma-Gehalt an Cholesterol nach Gabe eines MTP-Inhibitors allein (M), nach Gabe eines Fibrats allein (F) bzw. nach Gabe einer Kombination von MTP-Inhibitor und Fibrat (M + F) sowie den entsprechenden Gehalt einer nicht-behandelten Kontrollgruppe. Figur 1b zeigt den Plasma-Gehalt an Triglyceriden nach Gabe eines MTP-Inhibitors allein (M), nach Gabe eines Fibrats allein (F) bzw. nach Gabe einer Kombination von MTP-Inhibitor und Fibrat (M + F) sowie den entsprechenden Gehalt einer nicht-behandelten Kontrollgruppe. Die Zahlen über den Balken des Diagramms geben jeweils die prozentualen Änderungen gegenüber der Kontrollgruppe an.

Die Figuren 2a und 2b beziehen sich ebenfalls auf das erste pharmakologische Beispiel (Beispiel A) und zeigen anhand der Aktivität von Alanin-Aminotransferase (ALT, Figur 2a) bzw. Glutamatdehydrogenase (GLDH, Figur 2b) im Blutplasma, die ein charakteristisches Anzeichen für die Schädigung von Leberzellen sind, die Nebenwirkungen einer Verabreichung eines MTP-Inhibitors allein (M), eines Fibrats allein (F) und einer Kombination aus MTP-Inhibitor und Fibrat (M + F) im Vergleich



zu einer Kontrollgruppe. Die Zahlen über den Balken des Diagramms geben die Steigerung gegenüber der Kontrollgruppe an.

Die Figuren 3a und 3b geben den Gehalt an Triglyceriden bzw. an freien Fettsäuren in der Leber wieder, der sich nach Verabreichung eines MTP- Inhibitors allein (M), einer Fibrats allein (F) bzw. einer Kombination aus MTP-Inhibitor und Fibrat (M + F) gemäß dem pharmakologischen Beispiel B im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ergibt.

#### Beispiel A

Weibliche fa/fa Ratten im Alter von 33 Wochen wurden entweder viermal mit einem MTP Inhibitor behandelt (einmal täglich, orale Applikation um 7 Uhr) oder achtmal mit einem Fibrat (zweimal täglich, orale Applikation um 7 Uhr und um 16 Uhr). Eine dritte Gruppe erhielt sowohl den MTP Inhibitor als auch das Fibrat. Bei dem MTP Inhibitor handelte es sich um 9-[4-[4-[2-(4-Trifluormethylphenyl)benzoylamino]-piperidin-1-yl]butyl]-N-(2,2,2-trifluor-ethyl)-9H-fluoren-9-carboxamid in einer Dosierung von 1 mg/kg. Das Fibrat war Bezafibrat in einer Dosierung von 100 mg/kg. 24 Stunden nach der letzten Gabe des MTP Inhibitors bzw. 15 Stunden nach der letzten Gabe des Fibrats wurde den Tieren Blut entnommen und im Plasma Cholesterol, Triglyzeride und Leberenzyme gemessen. Gegenüber der Kontrollgruppe, die zweimal am Tag mit Vehikel behandelt worden war, senkte der MTP Inhibitor die Triglyzeride im Plasma um 84%, das Fibrat um 56% und die Kombination von beiden um 91%. Cholesterol im Plasma wurde durch den MTP Inhibitor um 29% gesenkt, durch das Fibrat um 47% und durch die Kombination um 76%. Dies zeigt, daß sich die Wirkungen von MTP Inhibitor und Fibrat auf die Lipidspiegel im Plasma ergänzen (Figuren 1a und 1b). Die Zahlen über den Balken des Diagramms geben die prozentuale Änderung gegenüber der Kontrollgruppe an.

Die Nebenwirkungen des MTP Inhibitors auf die Leber werden deutlich an einer 5,2-fachen Steigerung der ALT Aktivität und einer 7,7-fachen Steigerung der GLDH Aktivität im Blutplasma gegenüber der Kontrollgruppe. Durch Kombination mit dem Fibrat werden diese Steigerungen entweder vollständig normalisiert (ALT) oder

deutlich reduziert (GLDH) (Figuren 2a und 2b). Die horizontale Linie im Diagramm zeigt das dreifache des Wertes der Kontrollgruppe an und wird als Grenzwert für eine eindeutig toxische Nebenwirkung interpretiert. Die Zahlen über den Balken des Diagramms geben die Steigerung gegenüber der Kontrollgruppe an.

### Beispiel B

Weibliche fa/fa Ratten im Alter von 38 Wochen wurden entweder viermal mit einem MTP Inhibitor behandelt (einmal täglich, orale Applikation um 7 Uhr) oder achtmal mit einem Fibrat (zweimal täglich, orale Applikation um 7 Uhr und um 16 Uhr). Eine dritte Gruppe erhielt sowohl den MTP Inhibitor als auch das Fibrat. Bei dem MTP Inhibitor handelte es sich um 9-[4-[4-[2-(4-Trifluormethylphenyl)benzoylamino]piperidin-1-yl]butyl]-N-(2,2,2-trifluor-ethyl)-9H-fluoren-9-carboxamid in einer Dosierung von 0,3 mg/kg. Das Fibrat war Bezafibrat in einer Dosierung von 100 mg/kg. 24 Stunden nach der letzten Gabe des MTP Inhibitors bzw. 15 Stunden nach der letzten Gabe des Fibrats wurde den Tieren die Leber entnommen und darin der Gehalt an Triglyzeriden und freien Fettsäuren bestimmt. Der MTP Inhibitor führt zu einem Anstieg der Triglyzeride und der freien Fettsäuren in der Leber (Figuren 3a und 3b). Durch Kombination mit dem Fibrat wird die durch den MTP Inhibitor verursachte Lipidakkumulation um etwa 50% (Triglyzeride in der Leber) oder um etwa 80% (freie Fettsäuren in der Leber) gesenkt.

### Beispiel C

Männliche fa/fa Ratten im Alter von 32 Wochen wurden entweder viermal mit einem MTP Inhibitor behandelt (einmal täglich, orale Applikation ca. zwischen 7 und 8 Uhr) oder achtmal mit einem Fibrat (zweimal täglich, orale Applikation ca. zwischen 7 und 8 Uhr und um 16 Uhr). Eine weitere Gruppe erhielt sowohl den MTP Inhibitor als auch das Fibrat. Bei dem MTP Inhibitor handelte es sich um N-[4-(3-Aza-spiro-[5.5]undec-3-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid (Verbindung (c)) in einer Dosierung von 10 mg/kg. Das Fibrat war Fenofibrat in einer Dosierung von 100 mg/kg. 24 Stunden nach der letzten Gabe des MTP Inhibitors bzw. 15 Stunden nach der letzten Gabe von

Fenofibrat wurde den Tieren Blut entnommen und im Plasma Cholesterol, Triglyzeride und Leberenzyme gemessen.

Die Auswirkungen der Behandlung auf die Lipidwerte im Plasma sind in der folgenden Tabelle dargestellt:

| Behandlung  | Plasma Cholesterol<br>[mM], MW $\pm$ SEM | Plasma Triglyzeride<br>[mM], MW $\pm$ SEM |
|---|--|---|
| Kontrolle   | 12,0 $\pm$ 1,9                           | 15,3 $\pm$ 5,6                            |
| Verbindung (c) 10 mg/kg                                 | 5,0 $\pm$ 0,7                            | 0,9 $\pm$ 0,1                             |
| Fenofibrat 100 mg/kg                                    | 10,2 $\pm$ 1,7                           | 12,2 $\pm$ 2,7                            |
| Verbindung (c) 10 mg/kg<br>plus<br>Fenofibrat 100 mg/kg | 3,8 $\pm$ 0,2                            | 2,0 $\pm$ 0,6                             |

Gegenüber der Kontrollgruppe, die zweimal am Tag mit Vehikel behandelt worden war, senkte der MTP Inhibitor Cholesterol im Plasma um 58%, Fenofibrat um 15% und die Kombination von beiden um 68%. Triglyzeride im Plasma wurden durch den MTP Inhibitor um 94% gesenkt, durch Fenofibrat um 20% und durch die Kombination von beiden um 87%. Wie schon in Beispiel A zeigen diese Daten, daß sich die Wirkungen von MTP Inhibitor und Fibrat auf die Lipidspiegel im Plasma ergänzen können.

Die Auswirkungen der Behandlung auf die Aktivität von Leberenzymen im Plasma können der folgenden Tabelle entnommen werden:

| Behandlung  | AST<br>[U/l], MW $\pm$ SEM | ALT<br>[U/l], MW $\pm$ SEM |
|---|----------------------------|----------------------------|
| Kontrolle   | 51,8 $\pm$ 5,1             | 64,0 $\pm$ 6,4             |
| Verbindung (c) 10 mg/kg                                 | 232,7 $\pm$ 34,2           | 232,9 $\pm$ 40,6           |
| Fenofibrat 100 mg/kg                                    | 30,3 $\pm$ 2,7             | 47,0 $\pm$ 4,9             |
| Verbindung (c) 10 mg/kg<br>plus<br>Fenofibrat 100 mg/kg | 40,5 $\pm$ 2,8             | 52,9 $\pm$ 5,7             |

Die Nebenwirkungen des MTP Inhibitors auf die Leber werden an einer 4,5fachen (AST) bzw. einer 3,6fachen Aktivitätssteigerung dieser Transaminasen im Plasma deutlich. Durch Kombination mit Fenofibrat wird dieser Anstieg vollständig normalisiert.

#### Beispiel D

Männliche fa/fa Ratten im Alter von 33 Wochen wurden entweder viermal mit einem MTP Inhibitor behandelt (einmal täglich, orale Applikation ca. zwischen 7 und 8 Uhr) oder achtmal mit einem Fibrat (zweimal täglich, orale Applikation ca. zwischen 7 und 8 Uhr und um 16 Uhr). Eine weitere Gruppe erhielt sowohl den MTP Inhibitor als auch das Fibrat. Bei dem MTP Inhibitor handelte es sich um N-[3-(Biphenyl-4-yl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid (Verbindung (a)) in einer Dosierung von 3 mg/kg. Das Fibrat war Fenofibrat in einer Dosierung von 100 mg/kg. 24 Stunden nach der letzten Gabe des MTP Inhibitors bzw. 15 Stunden nach der letzten Gabe von Fenofibrat wurde den Tieren Blut entnommen und im Plasma Cholesterol, Triglyzeride und Leberenzyme gemessen.

Die Auswirkungen der Behandlung auf die Lipidwerte im Plasma sind in der folgenden Tabelle dargestellt:

- 90 -

| Behandlung   | Plasma Cholesterol<br>[mM], MW $\pm$ SEM | Plasma Triglyzeride<br>[mM], MW $\pm$ SEM |
|--|--|---|
| Kontrolle  | 9,4 $\pm$ 1,4                            | 9,5 $\pm$ 1,4                             |
| Verbindung (a) 3 mg/kg                                 | 7,0 $\pm$ 0,9                            | 2,3 $\pm$ 0,4                             |
| Fenofibrat 100 mg/kg                                   | 10,3 $\pm$ 1,1                           | 13,1 $\pm$ 2,8                            |
| Verbindung (a) 3 mg/kg<br>plus<br>Fenofibrat 100 mg/kg | 4,2 $\pm$ 0,9                            | 2,6 $\pm$ 1,1                             |

Gegenüber der Kontrollgruppe, die zweimal am Tag mit Vehikel behandelt worden war, senkte der MTP Inhibitor Cholesterol im Plasma um 26%, Fenofibrat führte zu einer Steigerung von 10% und die Kombination von beiden zu einer Senkung um 55%. Triglyzeride im Plasma wurden durch den MTP Inhibitor um 76% gesenkt, durch Fenofibrat um 38% gesteigert und durch die Kombination von beiden um 73% gesenkt. Wie schon in Beispiel A und C zeigen diese Daten, daß sich die Wirkungen von MTP Inhibitor und Fibrat auf die Lipidspiegel im Plasma ergänzen können.

Die Auswirkungen der Behandlung auf die Aktivität von Leberenzymen im Plasma können der folgenden Tabelle entnommen werden:

| Behandlung   | AST<br>[U/l], MW $\pm$ SEM | ALT<br>[U/l], MW $\pm$ SEM |
|--|----------------------------|----------------------------|
| Kontrolle  | 32,8 $\pm$ 8,5             | 45,7 $\pm$ 12,1            |
| Verbindung (a) 3 mg/kg                                 | 218,4 $\pm$ 57,1           | 232,8 $\pm$ 67,8           |
| Fenofibrat 100 mg/kg                                   | 33,5 $\pm$ 3,7             | 44,7 $\pm$ 5,3             |
| Verbindung (a) 3 mg/kg<br>plus<br>Fenofibrat 100 mg/kg | 31,8 $\pm$ 2,1             | 48,8 $\pm$ 2,9             |

Die Nebenwirkungen des MTP Inhibitors auf die Leber werden an einer 6,7fachen (AST) bzw. einer 5,1fachen Aktivitätssteigerung dieser Transaminasen im Plasma

deutlich. Durch Kombination mit Fenofibrat wird dieser Anstieg vollständig normalisiert.

Im folgenden sind vier spezifische Beispiele für Tabletten und Kapseln, die eine oder zwei Wirksubstanzen dieser Erfindung enthalten, angegeben.

### 1. Tablette mit 5 mg Wirkstoff

|   | pro Tablette | pro Ansatz (10.000 Tabletten) |
|---|--------------|-------------------------------|
| Wirkstoff (MTP Inhibitor)                                     | 5,0 mg       | 50,0 g                        |
| Lactose Monohydrat<br>(DC Qualität)                           | 70,8 mg      | 708,0 g                       |
| mikrokristalline Cellulose                                    | 40,0 mg      | 400,0 g                       |
| Carboxymethylcellulose-<br>Natrium, unlöslich<br>quervernetzt | 3,0 mg       | 30,0 g                        |
| Magnesiumstearat  | 1,2 mg       | 12,0 g                        |

Der Wirkstoff wird für 15 Minuten zusammen mit Lactose Monohydrat, mikrokristalliner Cellulose und Carboxymethylcellulose-Natrium in einem geeigneten Diffusionsmischer gemischt. Magnesiumstearat wird zugesetzt und für weitere 3 Minuten mit den übrigen Stoffen vermischt.

Die fertige Mischung wird auf einer Tablettenpresse zu runden, flachen Tabletten mit Facette verpreßt.

Durchmesser der Tablette: 7 mm; Gewicht einer Tablette: 120 mg

**2. Kapsel mit 50 mg Wirkstoff**

|                            | <b>pro Kapsel</b> | <b>pro Ansatz (10.000 Kapseln)</b> |
|----------------------------|-------------------|------------------------------------|
| Wirkstoff (MTP Inhibitor)  | 50,0 mg           | 500,0 g                            |
| Lactose Monohydrat         | 130,0 mg          | 1.300,0 g                          |
| Maisstärke                 | 65,0 mg           | 650,0 g                            |
| Siliciumdioxid hochdispers | 2,5 mg            | 25,0 g                             |
| Magnesiumstearat           | 2,5 mg            | 25,0 g                             |

Eine Stärkepaste wird hergestellt, indem ein Teil der Maisstärke mit einer geeigneten Menge heißen Wassers angequollen wird. Die Paste läßt man danach auf Zimmertemperatur abkühlen.

Der Wirkstoff wird in einem geeigneten Mischer mit Lactose Monohydrat und Maisstärke für 15 Minuten vorgemischt. Die Stärkepaste wird zugefügt und die Mischung wird ausreichend mit Wasser versetzt, um eine homogene feuchte Masse zu erhalten. Die feuchte Masse wird durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 1,6 mm gegeben. Das gesiebte Granulat wird auf Horden bei etwa 55°C für 12 Stunden getrocknet.

Das getrocknete Granulat wird danach durch Siebe mit den Maschenweiten 1,2 und 0,8 mm gegeben. Hochdisperses Siliciumdioxid wird in einem geeigneten Mischer in 3 Minuten mit dem Granulat vermischt. Danach wird Magnesiumstearat zugesetzt und für weitere 3 Minuten gemischt.

Die fertige Mischung wird mit Hilfe einer Kapselfüllmaschine in leere Kapselhüllen aus Hartgelatine der Größe 1 gefüllt.

**3. Tablette mit 200 mg Wirkstoffen**

|  | <b>pro Tablette</b> | <b>pro Ansatz<br/>(10.000 Tabletten)</b> |
|--|---------------------|--|
| Wirkstoffe insgesamt, z.B.                           | 200,0 mg            | 2.000,0 g                                |
| a) MTP Inhibitor                                     | 200,0 mg            |  |
| oder   |                     |  |
| b) Fibrat  | 200,0 mg            |  |
| oder   |                     |  |
| c) MTP Inhibitor                                     | 50,0 mg             |  |
| plus Fibrat  | 150,0 mg            |  |
| Lactose Monohydrate                                  | 167,0 mg            | 1.670,0 g                                |
| microkristalline Cellulose                           | 80,0 mg             | 800,0 g                                  |
| HPMC Typ 2910<br>(5 mPa*s Qualität)                  | 10,0 mg             | 100,0 g                                  |
| Poly-1-vinyl-2-pyrrolidon,<br>unlöslich quervernetzt | 20,0 mg             | 200,0 g                                  |
| Magnesiumstearat                                     | 3,0 mg              | 30,0 g                                   |

HPMC (Hydroxypropylmethylcellulose) wird in heißem Wasser dispergiert. Die Mischung ergibt nach dem Abkühlen eine klare Lösung.

Die Wirkstoffe werden in einem geeigneten Mischer für 5 Minuten mit Lactose Monohydrat und mikrokristalliner Cellulose vorgemischt. Die HPMC- Lösung wird hinzugefügt und das Mischen fortgesetzt bis eine homogene feuchte Masse erhalten wird. Die feuchte Masse wird durch ein Sieb mit der Maschenweite 1,6 mm gegeben. Das gesiebte Granulat wird auf Horden bei etwa 55°C für 12 Stunden getrocknet.

Das getrocknete Granulat wird danach durch Siebe der Maschenweite 1,2 und 0,8 mm gegeben. Poly-1-vinyl-2-pyrrolidon wird in einem geeigneten Mischer für 3



Minuten mit dem Granulat vermischt. Danach wird Magnesiumstearat zugesetzt und für weitere 3 Minuten gemischt.

Die fertige Mischung wird auf einer Tablettenpresse zu oblongförmigen Tabletten verpreßt (16,2 x 7,9 mm).

Gewicht einer Tablette: 480mg

#### 4. Tablette mit 500 mg Wirkstoffen

|  | pro Tablette | pro Ansatz<br>(10.000 Tabletten) |
|--|--------------|----------------------------------|
| Wirkstoffe insgesamt, z.B.                           | 500,0 mg     | 5.000,0 g                        |
| a) Fibrat  | 500,0 mg     |                                  |
| oder   |              |                                  |
| b) MTP Inhibitor                                     | 100,0 mg     |                                  |
| plus Fibrat  | 400,0 mg     |                                  |
| microkristalline Cellulose                           | 80,0 mg      | 800,0 g                          |
| HPMC type 2910<br>(5 mPa*s Qualität)                 | 10,0 mg      | 100,0 g                          |
| Poly-1-vinyl-2-pyrrolidon,<br>unlöslich quervernetzt | 20,0 mg      | 200,0 g                          |
| Magnesiumstearat                                     | 5,0 mg       | 50,0 g                           |

HPMC wird in heißem Wasser dispergiert. Die Mischung ergibt nach dem Abkühlen eine klare Lösung.

Die Wirkstoffe werden in einem geeigneten Mischer für 5 Minuten mit Lactose Monohydrat und mikrokristalliner Cellulose vorgemischt. Die HPMC- Lösung wird hinzugefügt und das Mischen fortgesetzt bis eine homogene feuchte Masse erhalten wird. Die feuchte Masse wird durch ein Sieb mit der Maschenweite 1,6 mm gege-

- 95 -

ben. Das gesiebte Granulat wird auf Horden bei etwa 55°C für 12 Stunden getrocknet.

Das getrocknete Granulat wird danach durch Siebe der Maschenweite 1,2 und 0,8 mm gegeben. Poly-1-vinyl-2-pyrrolidon wird in einem geeigneten Mischer für 15 Minuten mit dem Granulat vermischt. Danach wird Magnesiumstearat zugesetzt und für weitere 3 Minuten gemischt.

Die fertige Mischung wird auf einer Tablettenpresse zu oblongförmigen Tabletten verpreßt (16,5 x 8,5 mm).

Gewicht einer Tablette: 615 mg

## Weitere Beispiele

### Beispiel 1

N-[4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethyl]-2-(biphenyl-2-carbonylamino)-thiazol-4-carbonsäureamid

---

#### a. 4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-benzonitril

Eine Lösung aus 20.0 g (0.118 mol) 4-Cyanophenylhydrazin und 19.1 g (0.118 mol) Benzoylacetone in 600 ml Methanol wird mit 16.7 mg Triethylamin versetzt und zwei Tage gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen, mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wird über eine Kieselgelsäule chromatographiert, wobei mit Dichlormethan eluiert wird.

Ausbeute: 22.2 g (73 % der Theorie),

R<sub>F</sub>-Wert: 0.9 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol= 19:1)

C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub> (259.31)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 260

#### b. 4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethylamin

22.2 g (0.086 mol) 4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-benzonitril werden in 660 ml methanolischem Ammoniak gelöst und nach Zugabe von Raney-Nickel bei Raumtemperatur mit Wasserstoff (3 bar) hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Dichlormethan/Methanol = 4:1 eluiert wird.

Ausbeute: 22 g (97 % der Theorie),

R<sub>F</sub>-Wert: 0.2 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol= 9:1)

C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub> (263.35)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 264

M<sup>+</sup> = 263

#### c. 2-Amino-thiazol-4-carbonsäureethylester

7.2 g (0.094 mol) Thioharnstoff werden in 100 ml Ethanol gelöst, bei Raumtemperatur mit 12.0 g (0.086 mol) Brombrenztraubensäureethylester versetzt und danach 1.5 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 50 ml Wasser verdünnt, mit konz. Ammoniak alkalisch gestellt und der Niederschlag abgesaugt. Ausbeute: 12.5 g (84 % der Theorie),

$R_f$ -Wert: 0.5 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 19:1)

$C_6H_8N_2O_2S$  (172.21)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 171$

$(M+H)^+ = 173$

$(M+Na)^+ = 195$

d. 2-(Biphenyl-2-carboxylamino)-thiazol-4-carbonsäureethylester

1.0 g (5.0 mmol) 2-Biphenylcarbonsäure werden in 15 ml Dimethylformamid vorgelegt und nach Zugabe von 0.9 g (5.45 mmol) 2-Amino-thiazol-4-carbonsäureethylester, 1.8 g (5.60 mmol) O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TBTU) und 2.9 ml (15.4 mmol) N-Ethyl-diisopropyl-amin 12 Stunden gerührt. Die Lösung wird eingedampft und an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Petrolether/Essigester (10-30%) eluiert wird.

Ausbeute: 0.5 g (28 % der Theorie),

$R_f$ -Wert: 0.3 (Kieselgel; Petrolether/Essigester= 7:3)

$C_{19}H_{16}N_2O_3S$  (352.41)

Massenspektrum:  $(M+H)^- = 351$

$(M+Na)^+ = 375$

e. 2-(Biphenyl-2-carboxylamino)-thiazol-4-carbonsäure

0.5 g (1.4 mmol) 2-(Biphenyl-2-carboxylamino)-thiazol-4-carbonsäureethylester werden in 30 ml Ethanol und 1.6 ml 2 molarer Natronlauge 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit 2 molarer Salzsäure angesäuert. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt.

Ausbeute: 0.3 g (72 % der Theorie),

$R_f$ -Wert: 0.4 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 4:1)

$C_{17}H_{12}N_2O_3S$  (324.36)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 323$

f. N-[4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethyl]-2-(biphenyl-2-carbonylamino)-thiazol-4-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 2-(Biphenyl-2-carbonylamino)-thiazol-4-carbonsäure, 4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-benzylamin, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 23 % der Theorie,

$R_f$ -Wert: 0.60 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

$C_{34}H_{27}N_5O_2S$  (569.69)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 568$

$(M+Na)^+ = 592$

### Beispiel 2

N-(Biphenyl-4-yl)methyl-2-(biphenyl-2-carbonylamino)-thiazol-4-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 2-(Biphenyl-2-carbonylamino)-thiazol-4-carbonsäure, 4-Phenylbenzylamin, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 86 % der Theorie,

$R_f$ -Wert: 0.40 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 19:1)

$C_{30}H_{23}N_3O_2S$  (489.60)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 488$

### Beispiel 3

N-(4-Benzoylamino-phenylmethyl)-2-(biphenyl-2-carbonylamino)-thiazol-4-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 2-(Biphenyl-2-carboxylamino)-thiazol-4-carbonsäure, 4-Benzoylaminobenzylamin, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 25 % der Theorie,

R<sub>F</sub>-Wert: 0.60 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>31</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (532.62)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 531  
(M+H)<sup>+</sup> = 533  
(M+Na)<sup>+</sup> = 555

#### Beispiel 4

N-(Biphenyl-4-yl)methyl-5-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-thiophen-2-carbonsäureamid

##### a. N-(Biphenyl-4-yl)methyl-5-nitro-thiophen-2-carbonsäureamid

Ein Gemisch aus 766 mg (4.0 mmol) 5-Nitrothiophen-2-carbonsäurechlorid, 733 mg (4.0 mmol) 4-Phenylbenzylamin und 1 ml Triethylamin werden in 45 ml Tetrahydrofuran 18 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Dichlormethan eluiert wird.

Ausbeute: 540 mg (40 % der Theorie),

R<sub>F</sub>-Wert: 0.30 (Kieselgel; Dichlormethan)

C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (338.39)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 337

##### b. N-(Biphenyl-4-yl)methyl-5-aminothiophen-2-carbonsäureamid

500 mg (1.47 mmol) N-(Biphenyl-4-yl)methyl-5-nitrothiophen-2-carbonsäureamid werden in 35 ml Methanol und 15 ml Dichlormethan gelöst und nach Zugabe von 300 mg Raney-Nickel bei Raumtemperatur mit Wasserstoff (3 bar) hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung eingedampft.

Ausbeute: 400 mg (88 % der Theorie),

R<sub>F</sub>-Wert: 0.30 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 50:1)

c. N-(Biphenyl-4-yl)methyl-5-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-thiophen-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 4a aus N-(Biphenyl-4-yl)methyl-5-aminothiophen-2-carbonsäureamid, 4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäurechlorid und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 43 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.50 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

C<sub>32</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (556.61)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 555

Beispiel 5

N-[4-(3,4-Dihydro-2H-chinolin-1-yl)-phenylmethyl]-6-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-pyrimidin-4-carbonsäureamid

a. 4-(3,4-Dihydro-2H-chinolin-1-yl)-benzonitril

5.3 g (0.04 mol) 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin werden in 60 ml Dimethylsulfoxid gelöst, 7.1 g (0.064 mol) Kalium-tert.butylat zugesetzt und 20 Minuten gerührt.

Anschließend werden 7.7 g (0.064 mol) 4-Fluorbenzonitril in Dimethylsulfoxid zugetropft und drei Tage bei 90°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf gesättigte Natriumchloridlösung gegossen und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden an Aluminiumoxid chromatographiert, wobei mit Petrolether/Dichlormethan 1:1 eluiert wird.

Ausbeute: 4.5 g (48 % der Theorie),

R<sub>F</sub>-Wert: 0.30 (Kieselgel; Dichlormethan/Petrolether = 1:1)

C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub> (234.30)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 233

b. 4-(3,4-Dihydro-2H-chinolin-1-yl)-benzylamin

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 4-(3,4-Dihydro-2H-chinolin-1-yl)-benzonitril, Raney-Nickel und methanolischem Ammoniak unter Zusatz von Wasserstoff.

- 101 -

Ausbeute: 88 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.20 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub> (238.34)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 239

c. N-[4-(3,4-Dihydro-2H-chinolin-1-yl)-phenylmethyl]-6-chlor-pyrimidin-4-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 4a aus 4-(3,4-Dihydro-2H-chinolin-1-yl)-benzylamin, 6-Chlorpyrimidin-4-carbonsäurechlorid und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 69 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 50:1)

C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>4</sub>O (378.86)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 377/79 (Chlorisotope)

d. N-[4-(3,4-Dihydro-2H-chinolin-1-yl)-phenylmethyl]-6-(2,3-dimethoxy-phenylmethylamino)-pyrimidin-4-carbonsäureamid

300 mg (0.79 mmol) N-[4-(3,4-Dihydro-2H-chinolin-1-yl)-phenylmethyl]-6-chlor-pyrimidin-4-carbonsäureamid und 500 mg (3.0 mmol) 2,4-Dimethoxybenzylamin werden zwei Stunden bei 160°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Dichlormethan eluiert wird.

Ausbeute: 380 mg (94 % der Theorie),

R<sub>F</sub>-Wert: 0.80 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (509.61)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 508

(M+Na)<sup>+</sup> = 532

e. N-[4-(3,4-Dihydro-2H-chinolin-1-yl)-phenylmethyl]-6-amino-pyrimidin-4-carbonsäureamid

350 mg (0.68 mmol) N-[4-(3,4-Dihydro-2H-chinolin-1-yl)-phenylmethyl]-6-(2,3-dimethoxy-benzylamino)-pyrimidin-4-carbonsäureamid werden in 30 ml Dichlormethan gelöst und nach Zugabe von 7 ml Trifluoressigsäure zwei Tage gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, mit methanolischem Ammoniak alkalisch gestellt



- 102 -

und an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Dichlormethan/Ethanol = 99:1 eluiert wird.

Ausbeute: 130 mg (53 % der Theorie),

$R_f$ -Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

$C_{21}H_{21}N_5O$  (359.43)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 358$

f. N-[4-(3,4-Dihydro-2H-chinolin-1-yl)-phenylmethyl]-6-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-pyrimidin-4-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 4a aus N-[4-(3,4-Dihydro-2H-chinolin-1-yl)-phenylmethyl]-6-amino-pyrimidin-4-carbonsäureamid, 4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäurechlorid und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 17 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.40 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 2:1)

$C_{35}H_{28}F_3N_5O_2$  (607.63)

Massenspektrum:  $M^+ = 607$

$(M+Na)^+ = 630$

### Beispiel 6

N-[4-(3,4-Dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 4-(3,4-Dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-benzylamin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 100 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.60 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{36}H_{31}F_3N_4O_2$  (608.67)

Massenspektrum:  $(M-H)^+ = 609$

$(M-H)^- = 607$

$(M-HCOO)^- = 653$

Beispiel 7

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-5-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-nicotinsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 5-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-nicotinsäure, 4'-Methylbiphenyl-4-methylamin, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethyl-formamid.

Ausbeute: 26 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.49 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>34</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (565.60)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 564

(M+Na)<sup>+</sup> = 588

Beispiel 8

N-(4-Phenylaminocarbonyl-phenylmethyl)-5-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-nicotinsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-Phenylaminocarbonyl-benzylamin, 5-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxyl-amino)-nicotinsäure, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 21 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.41 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>34</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (594.59)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 594

Beispiel 9

N-[4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethyl]- 5-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-nicotinsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 5-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-nicotinsäure, 4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-benzylamin, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

- 104 -

Ausbeute: 32 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.48 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>37</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (631.66)

Massenspektrum: (M+Na)<sup>+</sup> = 654

### Beispiel 10

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäure, 4'-Methylbiphenyl-4-methylamin, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 10 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.95 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

C<sub>33</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (568.60)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 567  
(M+Na)<sup>+</sup> = 591

### Beispiel 11

N-(Biphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid

Eine Lösung aus 100 mg (0.25 mmol) 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäure, 48 mg (0.25 mmol) 4-Phenylbenzylamin und 0.2 ml (1.5 mmol) N-Methylmorpholin in 6 ml Dichlormethan wird bei -10°C mit 0.3 ml (0.5 mmol) Propanphosphonsäurecycloanhydrid (50 Gewichts-% in Essigester) versetzt und 2 Stunden unter Kühlung gerührt.

Anschließend wird mit 2 molarer Salzsäure und 2 molarer Natronlauge gewaschen, die vereinigten organischen Extrakte getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 0.12 g (84 % der Theorie),

R<sub>F</sub>-Wert: 0.59 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>32</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (554.57)

- 105 -

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 553$   
 $(M+H)^+ = 555$   
 $(M+Na)^+ = 577$

### Beispiel 12

N-[4-(Piperidino)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-imidazol-2-carboxamide

Hergestellt analog Beispiel 11 aus 4-(Piperidino)-benzylamin und 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methylimidazol-2-carboxsäure in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 88 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.53 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

$C_{31}H_{30}F_3N_5O_2$  (561.61)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 560$

### Beispiel 13

N-[4-(3,4-Dihydro-2H-chinolin-1-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-imidazol-2-carboxamide

Hergestellt analog Beispiel 11 aus 4-(3,4-Dihydro-2H-chinolin-1-yl)-benzylamin und 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxyl-amino)-1-methyl-imidazol-2-carboxsäure in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 85 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.71 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

$C_{35}H_{30}F_3N_5O_2$  (609.65)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 608$

Beispiel 14

N-(4'-Trifluormethylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 11 aus 4'-Trifluormethylbiphenyl-4-methylamin und 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäure in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 83 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.52 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>33</sub>H<sub>24</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (622.57)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 621

Beispiel 15

N-(4'-Chlorbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 11 aus 4'-Chlorbiphenyl-4-methyl-amin und 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäure in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 88 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.54 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>32</sub>H<sub>24</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (589.02)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 587/89 (Chlorisotope)

Beispiel 16

N-[4-(Pyridin-4-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 11 aus 4-(Pyridin-4-yl)-benzylamin und 4-(4'-Trifluor-methylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäure in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 94 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.41 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>31</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (555.56)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 554

Beispiel 17

N-[4-([1,2,3]-Thiadiazol-4-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluor-methylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 11 aus 4-([1,2,3]-Thiadiazol-4-yl)-benzylamin und 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäure in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 88 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.52 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>28</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S (562.57)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 561

Beispiel 18

N-[4-(6-Methyl-pyridazin-3-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluor-methylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid

- 108 -

a. 4-(6-Methyl-pyridazin-3-yl)-benzonitril

875 mg (6.8 mmol) 3-Chlor-6-methylpyridazin und 237 mg (0.2 mmol) Tetrakis-triphenylphosphin-palladium(0) werden in 40 ml Toluol vorgelegt, eine Lösung von 1.0 g (6.8 mmol) 4-Cyano-phenylboronsäure in 20 ml Methanol und 1.4 g (13.6 mmol) Natriumcarbonat in 20 ml Wasser zugegeben und 7 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Dichlormethan/Ethanol = 9:1 eluiert wird.

Ausbeute: 340 mg (26 % der Theorie),

R<sub>F</sub>-Wert: 0.53 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub> (195.23)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 196

b. 4-(6-Methyl-pyridazin-3-yl)-benzylamin

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 4-(6-Methyl-pyridazin-3-yl)-benzonitril und Raney-Nickel in methanolischem Ammoniak unter Zusatz von Wasserstoff (3 bar).

Ausbeute: 73 % der Theorie,

R<sub>F</sub>-Wert: 0.13 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 75:25)

C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub> (199.26)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 200

c. N-[4-(6-Methyl-pyridazin-3-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluor-methylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 11 aus 4-(6-Methyl-pyridazin-3-yl)-benzylamin und 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxyl-amino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäure in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methyl-morpholin.

Ausbeute: 96 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.51 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>31</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (570.57)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 569

(M+H)<sup>+</sup> = 571

$$(M+Na)^+ = 593$$

Beispiel 19

N-[3-(4-Biphenyl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid

---

a. N-tert.-Butoxycarbonyl-prop-2-ynylamin

6.9 g (0.12 mol) Propargylamin wird in 50 ml Dichlormethan vorgelegt, bei 0°C wird eine Lösung aus 27.3 g (0.12 mol) Di-tert.butyldicarbonat in 50 ml Dichlormethan zugetropft und drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird auf -20°C abgekühlt und das ausgefallene Produkt wird abgesaugt.

Ausbeute: 18.2 g (94 % der Theorie),

b. N-tert.-Butoxycarbonyl-3-(4-biphenyl)prop-2-ynylamin

Ein Gemisch aus 1.3 g (5.3 mmol) 4-Brombiphenyl, 0.1 g (0.53 mmol) Kupfer(I)-iodid, 0.6 g (0.53 mmol) Tetrakis-triphenylphosphin-palladium(0) und 2.2 ml (16.1 mmol) Triethylamin werden in 30 ml Tetrahydrofuran 10 Minuten zum Rückfluß erhitzt, danach wird mit 1.0 g (6.4 mmol) N-tert.-Butoxycarbonyl-prop-2-ynylamin versetzt und weitere 10 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Der Niederschlag wird abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Petrolether/Essigester 96:4 eluiert wird.

Ausbeute: 370 mg (22 % der Theorie),

R<sub>F</sub>-Wert: 0.62 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 7:3)

C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> (307.4)

Massenspektrum: (M+Na)<sup>+</sup> = 330

c. 3-(4-Biphenyl)-prop-2-ynylamin-trifluoracetat

365 mg (1.1 mmol) N-tert.-Butoxycarbonyl-3-(4-biphenyl)prop-2-ynylamin werden in 20 ml Dichlormethan und 2 ml Tri-fluoroessigsäure 2 Stunden gerührt. Anschließend wird eingedampft und der Rückstand direkt weiter umgesetzt.



- 110 -

Ausbeute: 381 mg (quantitativ),

R<sub>F</sub>-Wert: 0.22 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

d. N-[3-(4-Biphenyl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 11 aus 3-Biphenyl-4-yl-prop-2-ynylamin-trifluoracetat und 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäure in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 58 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.59 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>34</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (578.59)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 577  
 (M+H)<sup>+</sup> = 579  
 (M+Na)<sup>+</sup> = 601

Beispiel 20

N-(4'-Hydroxybiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 11 aus 4'-Hydroxybiphenyl-4-methylamin und 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäure in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 30 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.45 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>32</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (570.57)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 569

Beispiel 21

N-[3-(4-Trifluormethylphenyl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluor-methylbiphenyl-2-carbonyl-

- 111 -

amino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 11 aus 3-(4-Trifluormethylphenyl)-prop-2-ynylamin und 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäure in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 71 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.49 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>29</sub>H<sub>20</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (570.49)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 569

(M+Na)<sup>+</sup> = 593

Beispiel 22N-[4-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 11 aus 4-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-benzylamin und 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäure in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 67 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.62 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>34</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (618.66)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 617

Beispiel 23N-[3-(4-tert. Butylphenyl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 11 aus 3-(4-tert. Butylphenyl)-prop-2-ynylamin und 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäure in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

- 112 -

Ausbeute: 33 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.52 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>32</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (558.60)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 557

(M+Na)<sup>+</sup> = 581

#### Beispiel 24

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4'-Methylbiphenyl-4-methyl-amin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R<sub>F</sub>-Wert: 0.40 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

C<sub>34</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (567.61)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 566

(M+Na)<sup>+</sup> = 590

#### Beispiel 25

N-(4-Phenylcarbonylamino-phenylmethyl)-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-Phenylcarbonylamino-benzylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 62 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.20 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

C<sub>34</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (596.61)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 595

(M+Na)<sup>+</sup> = 619

Beispiel 26

N-[4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-tri-fluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbon-säureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-benzylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R<sub>F</sub>-Wert: 0.25 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

C<sub>37</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (633.67)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 632

(M+Na)<sup>+</sup> = 656

Beispiel 27

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4'-Methylbiphenyl-4-methyl-amin, 4-(Biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbon-säure, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 99 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.40 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

C<sub>33</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (499.61)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 499

Beispiel 28

N-Benzyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus Benzylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R<sub>F</sub>-Wert: 0.60 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (477.49)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 476

(M+Na)<sup>+</sup> = 490

#### Beispiel 29

N-Pyridin-2-ylmethyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

---

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 2-(Aminomethyl)-pyridin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R<sub>F</sub>-Wert: 0.50 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (478.47)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 477

#### Beispiel 30

N-Pyridin-3-ylmethyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

---

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 3-(Aminomethyl)-pyridin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R<sub>F</sub>-Wert: 0.40 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (478.47)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 477

(M+Na)<sup>+</sup> = 501

Beispiel 31

N-Pyridin-4-ylmethyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(Aminomethyl)-pyridin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R<sub>F</sub>-Wert: 0.35 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (478.47)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 477  
(M+Na)<sup>+</sup> = 501

Beispiel 32

N-Methoxycarbonylmethyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus Glycinmethylester-hydrochlorid, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R<sub>F</sub>-Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (459.42)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 458  
(M+Na)<sup>+</sup> = 482

Beispiel 33

N-(2-Methoxycarbonylethyl)-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

- 116 -

Hergestell analog Beispiel 1d aus  $\beta$ -Alaninmethylester-hydrochlorid, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R<sub>F</sub>-Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (473.45)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 472

(M+Na)<sup>+</sup> = 496

#### Beispiel 34

N-(4-[1,2,3]-Thiadiazol-4-yl-phenylmethyl)-4-(4'-trifluor-methylbiphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure-amid

Hergestell analog Beispiel 1d aus 4-[1,2,3]-Thiadiazol-4-yl-benzylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R<sub>F</sub>-Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>29</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S (561.59)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 560

#### Beispiel 35

N-[2-(4-Methylphenyl)pyridin-5-ylmethyl]-4-(4'-trifluor-methylbiphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestell analog Beispiel 1d aus (2-(4-Methylphenyl)pyridin-5-yl)-methylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R<sub>F</sub>-Wert: 0.55 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>33</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (568.60)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 567$   
 $(M+Na)^+ = 591$

#### Beispiel 36

N-[4-(Pyridin-4-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(Pyridin-4-yl)-benzylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R<sub>F</sub>-Wert: 0.45 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>32</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (554.57)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 553$

#### Beispiel 37

N-[4-(N-Methyl-N-cyclohexylaminocarbonyl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(N-Methyl-N-cyclohexyl-aminocarbonyl)-benzylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 98 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.7 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>35</sub>H<sub>35</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (616.68)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 615$

#### Beispiel 38

N-(4-Bromphenylmethyl)-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid



- 118 -

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-Brombenzylamin-hydro-chlorid, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R<sub>F</sub>-Wert: 0.7 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (556.38)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 554/56 (Bromisotope)

### Beispiel 39

N-(4'-Trifluormethylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4'-Trifluormethylbiphenyl-4-methylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R<sub>F</sub>-Wert: 0.7 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>34</sub>H<sub>25</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (621.58)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 620

### Beispiel 40

N-(4'-Chlorbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4'-Chlorbiphenyl-4-methyl-amin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R<sub>F</sub>-Wert: 0.7 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>33</sub>H<sub>25</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (588.03)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 586/88 (Chlorisotope)

Beispiel 41

N-[3-(4-Methylphenyl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 3-(4-Methyl-phenyl)-prop-2-ynylamin, 4-(4'-Tri-fluormethylbiphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 57 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.6 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>30</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (515.54)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 514

Beispiel 42

N-[3-(4-Isopropylphenyl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 3-(4-Isopropylphenyl)-prop-2-ynylamin, 4-(4'-Tri-fluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 82 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.7 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>32</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (543.59)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 542

Beispiel 43

N-Hydroxycarbonylmethyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus N-Methoxycarbonylmethyl-4-(4'-trifluormethylbi-phenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid und 2 molarer Natron-lauge in Methanol.

Ausbeute: 77 % der Theorie

- 120 -

R<sub>F</sub>-Wert: 0.3 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (445.40)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 444  
(M+Na)<sup>+</sup> = 468

#### Beispiel 44

N-(2-Hydroxycarbonylethyl)-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus N-(2-Methoxycarbonylethyl)-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid und 2 molarer Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 67 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.3 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (459.42)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 458

#### Beispiel 45

N-(Biphenyl-3-methyl)-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 3-Phenylbenzylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R<sub>F</sub>-Wert: 0.8 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>33</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (553.58)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 552

Beispiel 46

N-(2'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 2'-Methylbiphenyl-4-methylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R<sub>F</sub>-Wert: 0.75 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>34</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (567.61)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 566

Beispiel 47

N-(4'-Methoxycarbonylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4'-Methoxycarbonylbiphenyl-4-methylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R<sub>F</sub>-Wert: 0.75 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>35</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (611.62)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 610

Beispiel 48

N-[4-(Piperidino)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(Piperidino)-benzylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R<sub>f</sub>-Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (560.62)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 559

#### Beispiel 49

N-[4-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbon-säureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-benzylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyldi-isopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R<sub>f</sub>-Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>35</sub>H<sub>34</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (617.67)

Massenspektrum: (M+Na)<sup>+</sup> = 640

#### Beispiel 50

N-(4-tert.Butylphenylmethyl)-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-tert.Butylbenzylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R<sub>f</sub>-Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (533.59)

#### Beispiel 51

N-(4-Chlorphenylmethyl)-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-Chlorbenzylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R<sub>F</sub>-Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (511.93)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 510/12 (Chlorisotope)

### Beispiel 52

N-(2-Phenylthiazol-4-ylmethyl)-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus (2-Phenylthiazol-4-yl)-methylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R<sub>F</sub>-Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>30</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S (560.60)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 559

### Beispiel 53

N-(3-Chlor-5-trifluormethylpyridin-2-yl-methyl)-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 3-Chlor-5-trifluormethyl-pyridin-2-yl-methylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R<sub>F</sub>-Wert: 0.80 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>27</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (580.92)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 579/81 (Chlorisotope)

Beispiel 54

N-(5-Phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl-methyl)-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus (5-Phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-methylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyl-diiso-propylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 76 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>29</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (545.52)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 544

Beispiel 55

N-[4-(Pyrimidin-4-yl-carbonylamino)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(Pyrimidin-4-yl-carbonylamino)-benzylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 99 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>32</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (598.58)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 597

Beispiel 56

N-(Biphenyl-4-yl)methyl-N-methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus N-Methyl-4-phenylbenzylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 77 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.80 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>34</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (567.61)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 566

#### Beispiel 57

N-[4-(3,4-Dihydro-2H-chinolin-1-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(3,4-Dihydro-2H-chinolin-1-yl)-benzylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyldiiso-propylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R<sub>F</sub>-Wert: 0.65 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>36</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (608.66)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 607

#### Beispiel 58

N-[4-(Pyridin-3-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(Pyridin-3-yl)-benzylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 37 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.65 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>32</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (554.57)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 553

#### Beispiel 59

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-fluorbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid



- 126 -

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4'-Methylbiphenyl-4-methyl-amin, 4-(4'-Fluorbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 82 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.80 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>33</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (517.60)

#### Beispiel 60

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-methylbiphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4'-Methylbiphenyl-4-methyl-amin, 4-(4'-Methylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R<sub>F</sub>-Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (513.64)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 512

#### Beispiel 61

N-(4'-Hydroxycarbonylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus N-(4'-Methoxycarbonyl-biphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid und 2 molarer Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: quantitativ

R<sub>F</sub>-Wert: 0.40 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>34</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (597.59)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 596

Beispiel 62

N-(4'-Hydroxybiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4-Hydroxyphenyl)-benzylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 58 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.50 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>33</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (569.58)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 568

Beispiel 63

N-(4-Methoxycarbonyl-4-phenyl-hexyl)-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 5-Amino-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 21 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.40 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 2:3)

C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (605.66)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 604

Beispiel 64

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1H-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 11 aus 4'-Methylbiphenyl-4-methylamin und 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1H-pyrrol-2-carbonsäure in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 17 % der Theorie

- 128 -

R<sub>F</sub>-Wert: 0.58 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>33</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (553.58)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 552

#### Beispiel 65

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-ethyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4'-Methylbiphenyl-4-methylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-ethyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 78 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.80 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>35</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (581.64)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 580

#### Beispiel 66

N-[4-(6-Methylpyridazin-3-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(6-Methylpyridazin-3-yl)-benzylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 28 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.49 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>32</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (569.59)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 568

(M+H)<sup>+</sup> = 570

(M+Na)<sup>+</sup> = 592

Beispiel 67

N-[4-(Pyridin-2-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(Pyridin-2-yl)-benzylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R<sub>F</sub>-Wert: 0.55 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>32</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (554.57)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 553

(M+Na)<sup>+</sup> = 577

Beispiel 68

N-[3-(4-Methylphenyl)-propyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

50 mg (0.097 mmol) N-[3-(4-Methyl-phenyl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid werden in 10 ml Ethanol gelöst und nach Zugabe von 20 mg Palladium auf Aktivkohle (10%) mit Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung eingedampft.

Ausbeute: 40 mg (79 % der Theorie),

R<sub>F</sub>-Wert: 0.35 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (519.57)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 518

Beispiel 69

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-[2-(morpholin-4-yl)-phenyl-carbonylamino]-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

a. 2-(Morpholin-4-yl)-benzoesäureethylester

Ein Gemisch aus 1.7 ml (10.6 mmol) 2-Brombenzoesäureethylester, 1.0 ml (11.0 mmol) Morpholin, 5.4 g (16.5 mmol) Cäsiumcarbonat, 75 mg (0.33 mmol) Palladium-II-acetat und 270 mg (0.43 mmol) 2,2'-Bis-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl werden in 30 ml Xylol 12 Stunden bei 100 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Dichlormethan/Ethanol 9:1 eluiert wird.

Ausbeute: 0.6 g (25 % der Theorie),

R<sub>F</sub>-Wert: 0.80 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> (235.29)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 236

(M+Na)<sup>+</sup> = 258

b. 2-(Morpholin-4-yl)-benzoesäure

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 2-(Morpholin-4-yl)-benzoesäureethylester und 2 molarer Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 90 % der Theorie,

R<sub>F</sub>-Wert: 0.75 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak = 8 : 4 : 0.2)

C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub> (207.23)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 206

(M+H)<sup>+</sup> = 208

c. 1-Methyl-4-[2-(morpholin-4-yl)-phenylcarbonylamino]-pyrrol-2-carbonsäuremethylester

0.2 g (0.89 mmol) 2-(Morpholin-4-yl)-benzoesäure werden in 1.0 ml (13.7 mmol) Thionylchlorid unter Zusatz von 2 Tropfen Dimethylformamid 90 Minuten gerührt. Die Lösung wird eingedampft, 0.2 g (0.89 mmol) 1-Methyl-4-amino-pyrrol-2-carbonsäuremethylester, 0.4 ml (2.7 mmol) Triethylamin und 20 ml Tetrahydrofuran zugesetzt und 17 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand in Dichlormethan gelöst und mit Wasser gewaschen. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 0.3 g (100 % der Theorie),

$R_f$ -Wert: 0.35 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

$C_{18}H_{21}N_3O_4$  (343.39)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 342$   
 $(M+Na)^+ = 366$

d. 1-Methyl-4-[2-(morpholin-4-yl)-phenylcarbonylamino]-pyrrol-2-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 1-Methyl-4-[2-(morpholin-4-yl)-phenylcarbonylamino]-pyrrol-2-carbonsäuremethylester und 2 molarer Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 75 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.60 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{17}H_{19}N_3O_4$  (329.36)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 328$   
 $(M+Na)^+ = 352$

e. N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-[2-(morpholin-4-yl)-phenyl-carbonylamino]-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 1-Methyl-4-[2-(morpholin-4-yl)-phenylcarbonylamino]-pyrrol-2-carbonsäure, 4'-Methylbi-phenyl-4-methylamin, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 94 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.55 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{31}H_{32}N_4O_3$  (508.62)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 507$

Beispiel 70

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-(3-tert.butoxycarbonylaminopropyl)-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäure und N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-amino-1-(3-tert.butoxycarbonylaminopropyl)-pyrrol-2-carbonsäureamid, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

- 132 -

Ausbeute: quantitativ

 $R_f$ -Wert: 0.60 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1) $C_{41}H_{41}F_3N_4O_4$  (710.80)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 709$   
 $(M+Na)^+ = 733$

Beispiel 71

N-(4-Benzoyloxy-benzyl)-N-methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, N-(4-Benzoyloxy-benzyl)-methylamin, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 79 % der Theorie

 $R_f$ -Wert: 0.54 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:2) $C_{35}H_{30}F_3N_3O_3$  (597.64)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 596$   
 $(M+H)^+ = 598$

Beispiel 72

N-[4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-benzylamin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 85 % der Theorie

 $R_f$ -Wert: 0.78 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1) $C_{31}H_{28}F_3N_3O_4$  (563.58)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 562$   
 $(M+H)^+ = 564$

Beispiel 73

N-Methyl-N-benzyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, N-Methyl-benzylamin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 79 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.77 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (491.52)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 490  
(M+H)<sup>+</sup> = 492

Beispiel 74

N-(2-Difluormethoxy-phenylmethyl)-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 2-Difluormethoxy-benzylamin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 69 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.75 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (543.49)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 542  
(M+H)<sup>+</sup> = 544  
(M+Na)<sup>+</sup> = 566

Beispiel 75

N-(2-Methyl-phenylmethyl)-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid



Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 2-Methyl-benzylamin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 66 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.76 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (491.52)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 490  
(M+H)<sup>+</sup> = 492

### Beispiel 76

N-[2-(Biphenyl-4-yl)-ethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 2-(Biphenyl-4-yl)-ethylamin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 88 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.76 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>34</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (567.61)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 566  
(M+H)<sup>+</sup> = 568  
(M+Na)<sup>+</sup> = 590

### Beispiel 77

N-[4-(4-Methylpiperidino)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluor-methylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure-amid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 4-(4-Methylpiperidino)-benzylamin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 48 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.25 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 3:2)

- 135 -

 $C_{33}H_{33}F_3N_4O_2$  (574.65)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 573$   
 $(M+H)^+ = 575$

### Beispiel 78

N-[4-(1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4.5]dec-8-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carboxamide

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carboxylic acid, 4-(1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4.5]dec-8-yl)-benzylamine, TBTU and Triethylamine in Tetrahydrofuran.

Yield: 90 % of theory

$R_f$ -Wert: 0.65 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 3:2)

 $C_{34}H_{33}F_3N_4O_4$  (618.66)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 617$   
 $(M+H)^+ = 619$

### Beispiel 79

N-[4-(3-Aza-spiro[5.5]undec-3-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carboxamide

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carboxylic acid, 4-(3-Aza-spiro[5.5]undec-3-yl)-benzylamine, TBTU and Triethylamine in Tetrahydrofuran.

Yield: 65 % of theory

$R_f$ -Wert: 0.21 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 3:2)

 $C_{37}H_{39}F_3N_4O_2$  (628.74)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 629$

Beispiel 80

N-[1-(4-Chlorphenyl)-ethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 1-(4-Chlorphenyl)-ethylamin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 100 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.82 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (525.96)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 524/26 (Chlorisotope)

(M+H)<sup>+</sup> = 526/28 (Chlorisotope)

Beispiel 81

N-[4-(3-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)methyl-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 4-(3-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)methyl-benzylamin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 84 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>31</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (573.58)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 572

(M+H)<sup>+</sup> = 574

(M+Na)<sup>+</sup> = 596

Beispiel 82

N-(4-Methoxycarbonyl-cyclohexylmethyl)-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

- 137 -

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 4-Aminomethyl-cyclohexancarbonsäuremethylester, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 62 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.72 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (541.57)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 540  
(M+H)<sup>+</sup> = 542

### Beispiel 83

N-(4-Benzoyloxy-benzyl)-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 4-Benzoyloxy-benzylamin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 83 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.73 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>34</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (583.61)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 584  
(M+Na)<sup>+</sup> = 606  
(M-H)<sup>-</sup> = 582  
(M+HCOO)<sup>-</sup> = 628

### Beispiel 84

N-[4-(3-Methylpiperidino)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluor-methylbiphenyl-2-carboxyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure-amid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 4-(3-Methylpiperidino)-benzylamin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 16 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.81 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>33</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (574.65)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 575  
(M+HCOO)<sup>-</sup> = 619

### Beispiel 85 I

N-[Cyclopropyl-(4-methoxy-phenyl)-methyl]-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure-amid und

N-[1-(4-Methoxy-phenyl)-butyl]-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid im Verhältnis 1:1

---

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, einem 1:1 Gemisch aus 1-(4-Methoxy-phenyl)-butylamin und C-Cyclopropyl-C-(4-methoxy-phenyl)-methylamin, TBTU und

Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 100 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.74 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

N-[Cyclopropyl-(4-methoxy-phenyl)-methyl]-4-(4'-trifluor-methylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure-amid

C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (547.58)

Massenspektrum: (M)<sup>+</sup> = 547  
(M+H)<sup>+</sup> = 548  
(M+Na)<sup>+</sup> = 570  
(M-H)<sup>-</sup> = 546

N-[1-(4-Methoxy-phenyl)-butyl]-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (549.59)

Massenspektrum: (M)<sup>+</sup> = 549  
(M+H)<sup>+</sup> = 550  
(M+Na)<sup>+</sup> = 572  
(M-H)<sup>-</sup> = 548

Beispiel 86

N-[5-(4-Cyano-4-phenyl-piperidino-carbonyl)-1-methyl-pyrrol-3-yl]-4'-trifluor-methyl-biphenyl-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 4-Cyano-4-phenyl-piperidin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 67 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.83 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>32</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (556.59)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 555  
(M+H)<sup>+</sup> = 557

Beispiel 87

N-[4-(9-Ethylaminocarbonyl-fluoren-9-yl)-butyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 4-(9-Ethylaminocarbonyl-fluoren-9-yl)-butylamin, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R<sub>F</sub>-Wert: 0.60 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>40</sub>H<sub>37</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (678.76)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 677  
(M+Na)<sup>+</sup> = 701

Beispiel 88

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-(3-aminopropyl)-pyrrol-2-carbonsäureamid

- 140 -

Hergestellt analog Beispiel 19c aus N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-(3-tert.butoxycarbonylaminopropyl)-pyrrol-2-carbonsäureamid und Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: quantitativ

R<sub>F</sub>-Wert: 0.35 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak = 50 : 45 : 5)

C<sub>36</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (610.68)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 609  
(M+H)<sup>+</sup> = 611

### Beispiel 89

N-[4-(5-Dimethylaminopyridin-2-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 4-(5-Dimethylamino-pyridin-2-yl)-benzylamin, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 57 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.55 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

C<sub>34</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (597.64)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 596  
(M+H)<sup>+</sup> = 598  
(M+Na)<sup>+</sup> = 620

### Beispiel 90

N-[3-(Biphenyl-4-yl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 3-(Biphenyl-4-yl)-prop-2-ynylamin-trifluoacetat, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 22 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

- 141 -

 $C_{35}H_{26}F_3N_3O_2$  (577.60)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 576$   
 $(M+H)^+ = 578$

Beispiel 91

N-[3-(4-Isopropylphenyl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 11 aus 3-(4-Isopropylphenyl)-prop-2-ynylamin und 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäure in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 24 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.49 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

 $C_{31}H_{27}F_3N_4O_2$  (544.58)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 543$   
 $(M+Na)^+ = 567$

Beispiel 92

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-[2-(pyrrolidin-1-yl)phenyl-carbonylamino]-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-[2-(Pyrrolidin-1-yl)-phenylcarbonylamino]-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 4'-Methyl-biphenyl-4-methylamin, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 82 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.60 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

 $C_{31}H_{32}N_4O_2$  (492.62)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 491$   
 $(M+Na)^+ = 515$



Beispiel 93

N-[5-(1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-2-yl-carbonyl)-1-methyl-pyrrol-3-yl]-4'-trifluoromethylbiphenyl-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 70 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.72 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (503.52)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 502  
(M+H)<sup>+</sup> = 504

Beispiel 94

N-[5-(1,3-Dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-1-methyl-pyrrol-3-yl]-4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 2,3-Dihydro-1H-isoindol, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 79 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.64 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (489.50)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 488  
(M+H)<sup>+</sup> = 490  
(M+Na)<sup>+</sup> = 512

Beispiel 95

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-[1-oxo-7-(4-trifluormethylphenyl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

a. 3-Methyl-4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäuremethylester

Ein Gemisch aus 1.1 g (4.58 mmol) 2-Brom-6-methyl-benzoesäuremethylester, 0.9 g (4.7 mmol) 4-(Trifluormethyl)-benzolboronsäure, 0.3 g (0.26 mmol) Tetrakis-triphenyl-phosphin-palladium(O) und 0.2 g (0.24 mmol) 2,2'-Bis-(diphenyl-phosphino)-1,1'-binaphthyl werden in 150 ml Dimethoxyethan vorgelegt, nach 10 Minuten mit 7 ml (7 mmol) 1 molarer Natriumcarbonatlösung versetzt und anschließend 5 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand in Wasser/Dichlormethan verteilt, die vereinigten organischen Extrakte getrocknet und an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Essigester/Petrolether 95:5 eluiert wird.

Ausbeute: 1.1 g (83 % der Theorie),

R<sub>F</sub>-Wert: 0.8 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 99:1)

C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (294.28)

Massenspektrum: (M+Na)<sup>+</sup> = 317

b. 3-Brommethyl-4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäuremethyl-ester

0.5 g (1.7 mmol) 3-Methyl-4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbon-säuremethylester werden in 10 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst und nach Zugabe von 0.45 g (2.57 mmol) N-Bromsuccinimid und 10 mg (0.06 mmol) 2,2-Azoisobuttersäurenitril 7 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das ausgefallene Succinimid wird abgesaugt und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Petrolether/Dichlormethan 8:2 eluiert wird.

Ausbeute: 0.4 g (62 % der Theorie),

R<sub>F</sub>-Wert: 0.45 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 9:1)

C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>BrF<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (373.17)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 372/74 (Bromisotope)

c. 4-[1-Oxo-7-(4-trifluormethylphenyl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäuremethylester

0.4 g (1.0 mmol) 3-Brommethyl-4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäuremethylester werden in 15 ml Acetonitril gelöst und nach Zugabe von 0.2 g (1.0 mmol) 4-Amino-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäuremethylester 3.5 Stunden bei 80°C gerührt. Das

Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Petrolether/Essigester 85:15 und 75:25 eluiert wird.

Ausbeute: 0.2 g (43 % der Theorie),

R<sub>F</sub>-Wert: 0.25 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 99:1)

C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (414.39)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 413

(M+H)<sup>+</sup> = 415

(M+Na)<sup>+</sup> = 437

d. 4-[1-Oxo-7-(4-trifluormethylphenyl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[1-Oxo-7-(4-trifluormethylphenyl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäuremethylester und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 85 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.35 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (400.36)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 399

(M+H)<sup>+</sup> = 401

(M+Na)<sup>+</sup> = 423

e. N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-[1-oxo-7-(4-trifluormethylphenyl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-[1-Oxo-7-(4-trifluormethylphenyl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, C-(4'-Methyl-biphenyl-4-yl)methylamin, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 96 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.80 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>35</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (579.62)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 580

(M+Na)<sup>+</sup> = 602

Beispiel 96

N-(4-Dimethylaminobutyl)-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonyl-  
amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 1-Amino-4-(dimethylamino)-butan, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und Triethylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 99 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.17 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 50:45:5)

C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (486.54)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 485  
(M+H)<sup>+</sup> = 487

Beispiel 97

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-  
1-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 4a aus 4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäurechlorid, N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-amino-1-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-pyrrol-2-carbonsäure und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 80 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.60 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>37</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (639.68)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 640

Beispiel 98

N-(4-Hydroxycarbonylcyclohexylmethyl)-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-  
carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1a aus N-(4-Methoxycarbonylcyclohexylmethyl)-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 88 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.91 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (527.54)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 526

(M+H)<sup>+</sup> = 528

#### Beispiel 99

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-(2-hydroxycarbonylethyl)-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-(2-methoxycarbonylethyl)-pyrrol-2-carbonsäureamid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 62 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.30 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>36</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (625.65)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 624

(M+H)<sup>+</sup> = 626

(M+Na)<sup>+</sup> = 648

#### Beispiel 100

1-Methyl-2-[4-(piperidin-1-yl)methyl-piperidinocarbonyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-pyrrol

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(Piperidin-1-yl)methyl-piperidin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und Triethylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 96 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.29 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (552.64)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 551

(M+H)<sup>+</sup> = 553

Beispiel 101

2-[4-(N-Acetyl-N-methyl-aminomethyl)piperidinocarbonyl]-1-methyl-4-(4'-trifluoromethylbiphenyl-2-carbonylamino)-pyrrol

Hergestellt analog Beispiel 1d aus N-Methyl-N-(piperidin-4-yl)methyl-acetamid, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und Triethylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

$C_{29}H_{31}F_3N_4O_3$  (540.59)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 539$   
 $(M+H)^+ = 541$

Beispiel 102

2-[7-(4-Cyano-phenoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-ylcarbonyl]-1-methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-pyrrol

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 7-(4-Cyanophenoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,

4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und Triethylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 96 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.85 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{36}H_{27}F_3N_4O_3$  (620.63)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 619$   
 $(M+H)^+ = 621$

Beispiel 103

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-isopropyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

a. 1-Isopropyl-4-nitro-pyrrol-2-carbonsäureethylester

0.5 g (2.7 mMol) 4-Nitropyrrol-2-carbonsäureethylester werden in 8 ml Dimethylformamid gelöst und nach portionsweiser Zugabe von 73 mg (3 mMol) Natriumhydrid 45 Minuten nachgerührt. Anschließend werden 0.29 ml (2.9 mMol) Isopropyliodid zugegeben und 12 Stunden nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser verdünnt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Dichlormethan eluiert wird.

Ausbeute: 0.32 g (49 % der Theorie)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.7 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 99:1)

b. 4-Amino-1-isopropyl-pyrrol-2-carbonsäureethylester

0.32 g (1.4 mMol) 1-Isopropyl-4-nitro-pyrrol-2-carbonsäureethylester werden in 30 ml Ethanol gelöst und nach Zugabe von 0.15 g Palladium auf Aktivkohle 10 % bei Raumtemperatur mit Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung eingedampft.

Ausbeute: 0.26 g (94 % der Theorie)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.15 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 99:1)

c. 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-isopropyl-pyrrol-2-carbonsäureethylester

Hergestellt analog Beispiel 4a aus 4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäurechlorid, 4-Amino-1-isopropyl-pyrrol-2-carbonsäureethylester und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 65 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.75 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

d. 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-isopropyl-pyrrol-2-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-isopropyl-pyrrol-2-carbonsäureethylester und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 80 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.4 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

e. N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-isopropyl-pyrrol-2-carboxamide

Hergestellt analog Beispiel 1d aus (4'-Methylbiphenyl-4-yl)-methylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-isopropyl-pyrrol-2-carboxylic acid, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamine in Dimethylformamide.

Yield: 94 % of theory

R<sub>F</sub>-Wert: 0.75 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>36</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (595.67)

Mass spectrum: (M-H)<sup>-</sup> = 594  
(M+H)<sup>+</sup> = 596

#### Example 104

N-[3-(Biphenyl-4-yl)-propyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methylimidazol-2-carboxamide

Hergestellt analog Beispiel 103b aus N-[3-(4-Biphenyl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methylimidazol-2-carboxylic acid and Palladium on activated carbon 10 % in Ethanol.

Yield: 99 % of theory

R<sub>F</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

C<sub>34</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (582.63)

Mass spectrum: (M-H)<sup>-</sup> = 581  
(M+H)<sup>+</sup> = 583

#### Example 105

N-(Cyclohexylmethyl)-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methylpyrrol-2-carboxamide



Hergestellt analog Beispiel 1d aus (Aminomethyl)-cyclohexan, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und Triethylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 99 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.7 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (483.53)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 482

(M+H)<sup>+</sup> = 484

#### Beispiel 106

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(2-phenoxyphenyl-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 2-Phenoxybenzoesäure, N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-amino-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R<sub>F</sub>-Wert: 0.4 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

C<sub>33</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (515.61)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 516

(M+HCOO)<sup>-</sup> = 560

#### Beispiel 107

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-[2-(2-phenylethyl)phenyl-carbonylamino]-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 2-(2-Phenylethyl)benzoesäure, N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-amino-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R<sub>F</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

C<sub>35</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (527.67)

Massenspektrum: (M-H)- = 526  
(M+H)+ = 528

#### Beispiel 108

N-[4-(tert.Butoxycarbonylaminomethyl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-tert.Butoxycarbonylaminomethyl-benzylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und Triethylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 96 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.67 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>33</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (606.65)

Massenspektrum: (M-H)- = 605  
(M+Na)+ = 629

#### Beispiel 109

N-(4-Aminomethyl)phenylmethyl-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 19c aus N-[4-(tert.Butoxycarbonylaminomethyl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid und Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: quantitativ

R<sub>F</sub>-Wert: 0.7 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (506.53)

Massenspektrum: (M-H)- = 505  
(M+H)+ = 507

Beispiel 110

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-[3-methyl-2-(piperidin-1-yl)-phenyl-carbonyl-amino]-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 3-Methyl-2-(piperidin-1-yl)-benzoesäure, N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-amino-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid, TBTU und Triethylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 66 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.4 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

C<sub>33</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (520.68)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 521

Beispiel 111

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-[2-(benzylamino)-phenyl-carbonylamino]-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus N-Benzylanthranilsäure, N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-amino-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid, TBTU und Triethylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 74 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.44 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>34</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (528.65)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 527

(M+H)<sup>+</sup> = 529

Beispiel 112

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-[2-(4-methyl-phenylsulfonylamino)-phenylcarbonylamino]-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 2-(4-Methyl-phenylsulfonylamino)-benzoesäure, N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-amino-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid, TBTU und Triethylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 5 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.65 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>34</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S (592.72)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 591

### Beispiel 113

N-[4-(4-Propylpiperidino)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure-amid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 4-(4-Propylpiperidino)-benzylamin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

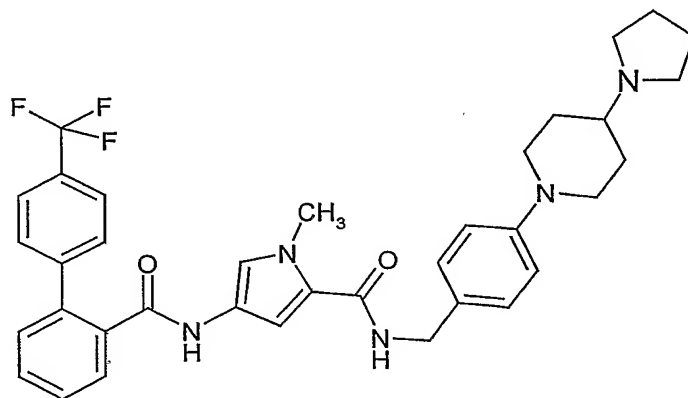
Ausbeute: 100 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.80 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>35</sub>H<sub>37</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (602.71)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 603

### Beispiel 114



N-{4-[4-(Pyrrolidin-1-yl)-piperidino]-phenylmethyl}-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure-amid

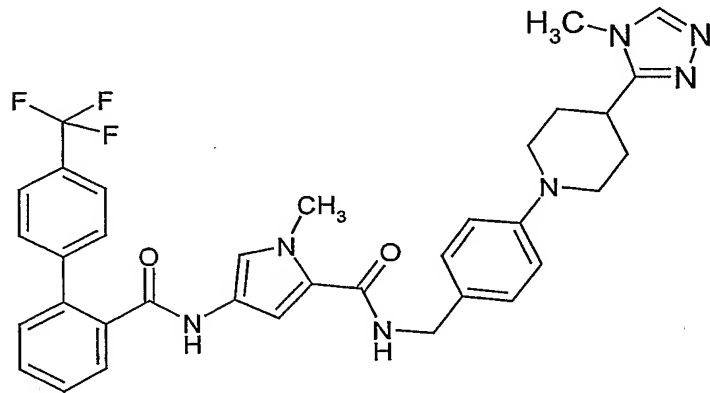
Herstellbar analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 4-[4-(pyrrolidin-1-yl)-piperidino]-benzylamin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

#### Beispiel 115

N-[4-(4-Phenylpiperidino)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure-amid

Herstellbar analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 4-(4-Phenylpiperidino)-benzylamin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

#### Beispiel 116



N-{4-[4-(4-Methyl-4-H-[1,2,4]triazol-3-yl)-piperidino]-phenylmethyl}-4-(4'-trifluoromethylbiphenyl-2-carboxyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure-amid

Herstellbar analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 4-[4-(4-Methyl-4-H-[1,2,4]triazol-3-yl)-piperidino]-benzylamin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

#### Beispiel 117

N-[4-(4,4-Dimethylpiperidino)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure-amid

Herstellbar analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 4-(4,4-Dimethylpiperidino)-benzylamin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

#### Beispiel 118

N-{4-[4-(4-Methylphenyl)piperidino]-phenylmethyl}-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure-amid

Herstellbar analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 4-[4-(4-Methylphenyl)piperidino]-benzylamin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

#### Beispiel 119

(S)-N-[1-(Naphth-2-yl)-ethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Herstellbar analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, (S)-1-(Naphth-2-yl)-ethylamin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

#### Beispiel 120

(R)-N-[1-(Naphth-2-yl)-ethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, (R)-1-(Naphth-2-yl)-ethylamin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 98 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.79 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{32}H_{26}ClF_3N_3O_2$  (541.58)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 540$   
 $(M+H)^+ = 542$   
 $(M+HCOO)^- = 586$

Beispiel 121 (entspricht enantiomerenreinem Bsp.80)

(S)-N-[1-(4-Chlorphenyl)-ethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, (R)-1-(4-Chlorphenyl)-ethylamin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 77 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.83 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{28}H_{23}ClF_3N_3O_2$  (525.96)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 524/26$  (Chlorisotope)  
 $(M+H)^+ = 526/28$  (Chlorisotope)

Beispiel 122 (entspricht enantiomerenreinem Bsp.80)

(R)-N-[1-(4-Chlorphenyl)-ethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, (S)-1-(4-Chlorphenyl)-ethylamin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 56 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.82 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{28}H_{23}ClF_3N_3O_2$  (525.96)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 524/26$  (Chlorisotope)  
 $(M+H)^+ = 526/28$  (Chlorisotope)

- 157 -

Beispiel 123Tabletten mit 5 mg Wirkstoff pro Tablette

## Zusammensetzung:

|  |         |
|--|---------|
| Wirkstoff  | 5.0 mg  |
| Lactose-monohydrat                                     | 70.8 mg |
| Mikrokristalline Cellulose                             | 40.0 mg |
| Carboxymethylcellulose-Natrium, unlöslich quervernetzt | 3.0 mg  |
| Magnesiumstearat                                       | 1.2 mg  |

**Herstellung:**

Der Wirkstoff wird für 15 Minuten zusammen mit Lactose-monohydrat, mikrokristalliner Cellulose und Carboxymethylcellulose-Natrium in einem geeigneten Diffusionsmischer gemischt. Magnesiumstearat wird zugesetzt und für weitere 3 Minuten mit den übrigen Stoffen vermischt.

Die fertige Mischung wird auf einer Tablettenpresse zu runden, flachen Tabletten mit Facette verpreßt.

Durchmesser der Tablette: 7 mm

Gewicht einer Tablette: 120 mg



Beispiel 124Kapseln mit 50 mg Wirkstoff pro Kapsel**Zusammensetzung:**

|                            |          |
|----------------------------|----------|
| Wirkstoff                  | 50.0 mg  |
| Lactose-monohydrat         | 130.0 mg |
| Maisstärke                 | 65.0 mg  |
| Siliciumdioxid hochdispers | 2.5 mg   |
| Magnesiumstearat           | 2.5 mg   |

**Herstellung:**

Eine Stärkepaste wird hergestellt, indem ein Teil der Maisstärke mit einer geeigneten Menge heißen Wassers angequollen wird. Die Paste läßt man danach auf Zimmertemperatur abkühlen.

Der Wirkstoff wird in einem geeigneten Mischer mit Lactose-monohydrat und Maisstärke für 15 Minuten vorgemischt. Die Stärkepaste wird zugefügt und die Mischung wird ausreichend mit Wasser versetzt, um eine homogene feuchte Masse zu erhalten. Die feuchte Masse wird durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 1.6 mm gegeben. Das gesiebte Granulat wird auf Horden bei etwa 55°C für 12 Stunden getrocknet.

Das getrocknete Granulat wird danach durch Siebe mit den Maschenweiten 1.2 und 0.8 mm gegeben. Hochdisperses Silicium wird in einem geeigneten Mischer in 3 Minuten mit dem Granulat vermischt. Danach wird Magnesiumstearat zugesetzt und für weitere 3 Minuten gemischt.

Die fertige Mischung wird mit Hilfe einer Kapselfüllmaschine in leere Kapselhüllen aus Hartgelatine der Größe 1 gefüllt.

Beispiel 125Tabletten mit 200 mg Wirkstoff pro Tablette**Zusammensetzung:**

|   |          |
|---|----------|
| Wirkstoff   | 200.0 mg |
| Lactose-mMonohydrat                               | 167.0 mg |
| Microkristalline Cellulose                        | 80.0 mg  |
| Hydroxypropyl-methylcellulose, Typ 2910           | 10.0 mg  |
| Poly-1-vinyl-2-pyrrolidon, unlöslich quervernetzt | 20.0 mg  |
| Magnesiumstearat                                  | 3.0 mg   |

**Herstellung:**

HPMC wird in heißem Wasser dispergiert. Die Mischung ergibt nach dem Abkühlen eine klare Lösung.

Der Wirkstoff wird in einem geeigneten Mischer für 5 Minuten mit Lactose Monohydrat und mikrokristalliner Cellulose vorgemischt. Die HPMC- Lösung wird hinzugefügt und das Mischen fortgesetzt bis eine homogene feuchte Masse erhalten wird. Die feuchte Masse wird durch ein Sieb mit der Maschenweite 1.6 mm gegeben. Das gesiebte Granulat wird auf Horden bei etwa 55°C für 12 Stunden getrocknet.

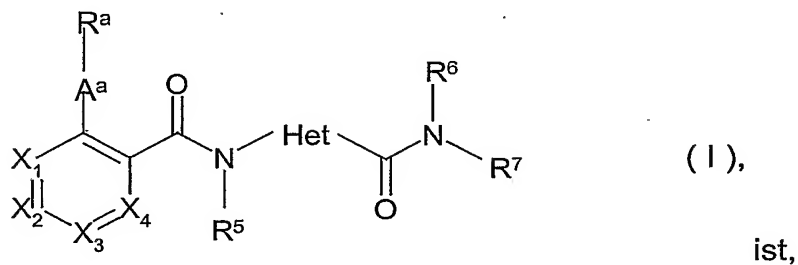
Das getrocknete Granulat wird danach durch Siebe der Maschenweite 1.2 und 0.8 mm gegeben. Poly-1-vinyl-2-pyrrolidon wird in einem geeigneten Mischer für 3 Minuten mit dem Granulat vermischt. Danach wird Magnesiumstearat zugesetzt und für weitere 3 Minuten gemischt.

Die fertige Mischung wird auf einer Tablettenpresse zu oblongförmigen Tabletten verpreßt (16.2 x 7.9 mm).

Gewicht einer Tablette: 480 mg

**Patentansprüche**

1. Verwendung eines Fibrats zur Senkung der Lebertoxizität von MTP-Inhibitoren.
2. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das Fibrat aus der Gruppe bestehend aus Bezafibrat,  
Ciprofibrat,  
Clofibrat,  
Fenofibrat und  
Gemfibrozil  
ausgewählt ist.
3. Verwendung gemäß Anspruch 1 oder 2, wobei der MTP-Inhibitor eine Verbindung der allgemeinen Formel I



in der

X<sub>1</sub> die Gruppe CR<sup>1</sup>,

X<sub>2</sub> die Gruppe CR<sup>2</sup>,

X<sub>3</sub> die Gruppe CR<sup>3</sup> und

X<sub>4</sub> die Gruppe CR<sup>4</sup> oder

eine oder zwei der Gruppen  $X_1$  bis  $X_4$  jeweils ein Stickstoffatom und die restlichen der Gruppen  $X_1$  bis  $X_4$  drei oder zwei der Gruppen  $CR^1$  bis  $CR^4$ ,

wobei  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und  $R^4$  jeweils ein Wasserstoffatom oder

eine oder zwei der Gruppen  $R^1$  bis  $R^4$  unabhängig voneinander jeweils ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe, eine Trifluormethyl-, Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe darstellen und die restlichen der Gruppen  $R^1$  bis  $R^4$  jeweils ein Wasserstoffatom bedeuten,

wobei  $R^4$  zusätzlich zusammen mit  $R^5$  die Bedeutung einer  $-(CH_2)_n$ -Brücke annehmen kann, in der  $n$  die Zahl 1, 2 oder 3 darstellt, und

$A^a$  eine Bindung, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine  $-NH-$ ,  $-N(C_{1-3}\text{-Alkyl})-$ , Sulfinyl-, Sulfonyl- oder Carbonylgruppe,

eine der Gruppen  $-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_2-$ ,  $-CH=CH-$ ,  $-C\equiv C-$ ,  $-OCH_2-$ ,  $-CH_2O-$ ,  $-NH-CH_2-$ ,  $-CH_2-NH-$ ,  $-NH-CO-$ ,  $-CO-NH-$ ,  $-NH-SO_2-$  oder  $-SO_2-NH-$ ,

in denen ein an ein Kohlenstoffatom gebundenes Wasserstoffatom oder/und ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom jeweils durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe ersetzt sein können und wobei ein Heteroatom der Gruppe  $A^a$  nicht mit einem Stickstoffatom einer 5-gliedrigen Heteroarylgruppe der Gruppe  $R^a$  verknüpft ist,

$R^a$  eine Phenyl-, 1-Naphthyl- oder 2-Naphthylgruppe,

eine über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebundene 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die

- 162 -

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei an die vorstehend erwähnten 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann und die so gebildeten bicyclischen Heteroarylgruppen über den heteroaromatischen oder carbocyclischen Teil gebunden sein können und

wobei die vorstehend genannten Phenyl- und Naphthylgruppen sowie die mono- und bicyclischen Heteroarylreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe, durch eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Acetylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-acetylamino-, Propionylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-propionylamino-, Acetyl-, Propionyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-carbonyl- oder Cyanogruppe monosubstituiert oder, mit Ausnahme von mehr als zwei Heteroatome enthaltenden 5-gliedrigen Heteroarylresten, durch die vorstehend genannten Substituenten auch disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe, wobei

jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylrests durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-5</sub>-Alkyl-, Phenyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann, eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxycarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonyl-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylaminogruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-5</sub>-Alkyl-, Phenyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

in einer 5-, 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -CH<sub>2</sub>- Gruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann oder

eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- Gruppe durch eine -CO-NR<sup>8</sup>- Gruppe ersetzt sein kann oder

eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- Gruppe durch eine -CO-NR<sup>8</sup>-CO- Gruppe ersetzt sein kann,

wobei  $R^8$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe darstellt,

$R^5$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-5}$ -Alkylgruppe,

Het eine über zwei Kohlenstoffatome oder, sofern Het eine 2-bindige Pyrrolgruppe bedeutet, auch über ein Kohlenstoff- und das Imino-Stickstoffatom, wobei letzteres mit der benachbarten Carbonylgruppe in Formel (I) verknüpft ist, gebundene 5-gliedrige Heteroarylengruppe, die

eine durch die Gruppe  $R^9$  substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

eine durch die Gruppe  $R^9$  substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom,

wobei  $R^9$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-5}$ -Alkylgruppe, eine terminal durch eine Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino- oder  $C_{1-5}$ -Alkoxy-carbonyl-aminogruppe substituierte  $-C_{2-3}$ -Alkylgruppe, eine Carboxy- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-carbonyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Phenyl-, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-5}$ -Alkylcarbonyl- oder Phenylcarbonylgruppe bedeutet oder  $R^9$  zusammen mit  $R^6$  eine  $-(CH_2)_p$ - Brücke darstellt, in der p die Zahl 2 oder 3 bedeutet,

oder eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

oder eine 6-gliedrige Heteroarylengruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei die vorstehend genannten Heteroarylenreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-5</sub>-Alkylgruppe, durch eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Acetylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-acetylamino, Propionylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-propionylamino-, Acetyl-, Propionyl-, Benzoyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-carbonyl- oder Cyanogruppe monosubstituiert oder, mit Ausnahme von mehr als ein Heteroatom enthaltenden 5-gliedrigen monocyclischen Heteroarylresten, durch die vorstehend genannten Substituenten auch disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R<sup>6</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe,

R<sup>7</sup> eine C<sub>1-9</sub>-Alkylgruppe,

eine geradkettige oder verzweigte, einfach, zweifach oder dreifach ungesättigte C<sub>3-9</sub>-Alkenyl- oder C<sub>3-9</sub>-Alkynylgruppe, wobei die Mehrfachbindungen von der Stickstoff-Kohlenstoff-Bindung isoliert sind,

eine geradkettige C<sub>2-6</sub>-Alkylgruppe, die terminal durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine durch einen C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylrest substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe, wobei

ein Wasserstoffatom in 3-Stellung des Cyclopentylrestes und in 4-Stellung eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylrestes jeweils durch eine Hydroxy-, Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-5</sub>-Alkoxy-, C<sub>1-5</sub>-Alkoxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Amino-, C<sub>1-5</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-5</sub>-alkyl)amino-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, C<sub>1-5</sub>-Alkyl-carbonylamino-, Benzoylamino-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Benzoylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Phenylamino-carbonyl-,



Phenyl- $C_{1-3}$ -alkylamino-carbonyl-, Carboxy- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxy-carbonylgruppe ersetzt sein kann oder

jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylrestes durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-6}$ -Alkyl-, Phenyl-,  $C_{1-6}$ -Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, Phenyl-( $C_{1-3}$ -alkyl)-carbonyl-,  $C_{1-6}$ -Alkyl-aminocarbonyl-, Di-( $C_{1-5}$ -alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl-aminocarbonyl-, N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-phenylaminocarbonyl-, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkylamino-carbonyl- oder N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-phenyl- $C_{1-3}$ -alkylamino-carbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

in einem 5- oder 6-gliedrigen Cycloalkylrest eine oder zwei durch mindestens eine Bindung voneinander und von der Position 1 getrennte Einfachbindungen jeweils mit einem Phenylrest kondensiert sein können, wobei in einem so gebildeten bi-oder tricyclischen Ringsystem das an das gesättigte Kohlenstoffatom in Position 1 gebundene Wasserstoffatom durch eine  $C_{1-5}$ -Alkylamino-carbonyl-, Di-( $C_{1-5}$ -alkyl)amino-carbonyl-, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkylamino-carbonyl- oder  $C_{1-5}$ -Alkoxy-carbonylgruppe, in denen terminale Methylgruppen jeweils ganz oder teilweise fluoriert sein können, ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine  $C_{3-7}$ -Cycloalkylgruppe substituierte  $C_{1-6}$ -Alkylgruppe, die

durch eine Carboxy- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxy-carbonylgruppe,

durch eine Phenyl-, 1-Naphthyl- oder 2-Naphthylgruppe,

durch eine über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebundene 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylcarbonyl-, Phenylcarbonyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

durch eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei an die vorstehend erwähnten 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann und die so gebildeten bicyclischen Heteroarylgruppen über den heteroaromatischen oder carbocyclischen Teil gebunden sein können,

wobei die vorstehend genannten Phenyl- und Naphthylgruppen sowie die mono- und bicyclischen Heteroarylreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-5</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Fluormethoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-5</sub>-Alkoxy-carbonylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Acetylamino-, Propionylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-benzoylamino-, Acetyl-, Propionyl-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-carbonyl-, oder Cyanogruppe monosubstituiert oder, mit Ausnahme von mehr als zwei Heteroatome enthaltenden 5-gliedrigen Heteroarylresten,

durch die vorstehend genannten Substituenten auch disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

substituiert ist,

eine durch einen Phenylrest und eine Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe,

eine Phenyl-C<sub>2-5</sub>-alkenylene-CH<sub>2</sub>-, Phenyl-C<sub>2-5</sub>-alkinylene-CH<sub>2</sub>-, Heteroaryl-C<sub>2-5</sub>-alkenylene-CH<sub>2</sub>- oder Heteroaryl-C<sub>2-5</sub>-alkinylene-CH<sub>2</sub>-Gruppe, in denen ein Wasserstoffatom der Methylengruppe in Position 1 durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann und davon unabhängig der Phenylteil sowie der Heteroarylteil durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Phenyl-, Heteroaryl- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und die Disubstitution durch zwei aromatische Gruppen ausgeschlossen ist,

wobei Heteroaryl eine über ein Kohlenstoff-oder Stickstoffatom gebundene 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

oder eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei an die vorstehend erwähnten 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann und die so gebildeten bicyclischen Heteroarylgruppen über den heteroaromatischen oder carbocyclischen Teil gebunden sein können,

die im C<sub>1-3</sub>-Alkylteil gegebenenfalls durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl- oder C<sub>3-5</sub>-Cycloalkylgruppe substituierte Gruppe R<sup>b</sup>-A<sup>b</sup>-E<sup>b</sup>-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, in der

R<sup>b</sup> eine gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, C<sub>2-4</sub>-Alkenyl-, C<sub>2-4</sub>-Alkynyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Fluormethoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Acetylamino-, Propionylamino-, Acetyl-, Propionyl-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-carbonyl- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die

über ein Kohlenstoffatom oder, sofern A<sup>b</sup> eine Bindung, eine -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, Sulfonyl- oder Carbonylgruppe darstellt, auch über ein Stickstoffatom gebunden sein kann und die

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

- 170 -

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei an die vorstehend erwähnten 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann und die so gebildeten bicyclischen Heteroarylgruppen über den heteroaromatischen oder carbocyclischen Teil gebunden sein können,

wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heteroarylreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, C<sub>2-4</sub>-Alkenyl-, C<sub>2-4</sub>-Alkynyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Acetyl-, Propionyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-carbonyl- oder Cyanogruppe monosubstituiert oder, mit Ausnahme von mehr als zwei Heteroatome enthaltenden 5-gliedrigen Heteroarylresten, durch die vorstehend genannten Substituenten auch disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe, in der

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylrests durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in 3-Stellung einer Cyclopentylgruppe oder in 3- oder 4-Stellung einer Cyclohexyl- oder Cycloheptylgruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentilen-, n-Hexylen-, 1,2-Ethylendioxy- oder 1,3-Propylendioxygruppe ersetzt sein können und in den so gebildeten Ringen ein oder zwei Wasserstoffatome durch C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen ersetzt sein können,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils das Kohlenstoffatom in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Hydroxycarbonyl-, C<sub>1-6</sub>-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-, Phenyl-, 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-1,2,4-triazol-3-yl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylaminogruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-

- 172 -

aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in Position 3 einer 5-gliedrigen oder in Position 3 oder 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentilen-, n-Hexylen-, 1,2-Ethylendioxy- oder 1,3-Propylendioxygruppe ersetzt sein können und in den so gebildeten Ringen ein oder zwei Wasserstoffatome durch C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen ersetzt sein können oder

in einer 5-, 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -CH<sub>2</sub>- Gruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann oder

eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- Gruppe durch eine -CO-NR<sup>8</sup>- Gruppe ersetzt sein kann oder

eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- Gruppe durch eine -CO-NR<sup>8</sup>-CO- Gruppe ersetzt sein kann,

wobei R<sup>8</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe darstellt,

A<sup>b</sup> eine Bindung, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine -NH-, -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-, Sulfinyl-, Sulfonyl- oder eine Carbonylgruppe,

eine der Gruppen -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CO-, -CO-NH-, -NH-SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-NH-, -CH=CH- oder -C≡C-,

in denen ein an ein Kohlenstoffatom gebundenes Wasserstoffatom oder/und ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können und wobei ein Heteroatom der Gruppe A<sup>b</sup> nicht mit einem Stickstoffatom einer 5-gliedrigen Heteroarylgruppe der Gruppe R<sup>b</sup> verknüpft ist, .

$E^b$  eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe, durch eine Trifluormethyl-, Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Fluormethoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)amino-, Amino- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- $C_{1-3}$ -alkyl-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)amino- $C_{1-3}$ -alkyl-, Acetylamino-, Propionylamino-, Acetyl-, Propionyl-, Carboxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-carbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-carbonyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Aminocarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-carbonyl-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)amino-carbonyl- oder Cyanogruppe substituierte Phenylengruppe,

die im  $C_{1-3}$ -Alkylteil gegebenenfalls durch eine  $C_{1-4}$ -Alkyl- oder  $C_{3-5}$ -Cycloalkylgruppe substituierte Gruppe  $R^c-A^c-E^c-C_{1-3}$ -alkyl-, in der

$R^c$  die vorstehend für  $R^b$  erwähnten Bedeutungen annimmt, wobei eine Bezugnahme auf  $A^b$  durch eine Bezugnahme auf  $A^c$  zu ersetzen ist,

$A^c$  die vorstehend für  $A^b$  erwähnten Bedeutungen annimmt, wobei eine Bezugnahme auf  $R^b$  durch eine Bezugnahme auf  $R^c$  zu ersetzen ist,

$E^c$  eine über zwei Kohlenstoffatome oder über ein Kohlenstoffatom und ein Imino-Stickstoffatom gebundene 5-gliedrige Heteroarylengruppe, wobei das Iminostickstoffatom der Heteroarylengruppe nicht mit einem Heteroatom der Gruppe  $A^c$  verknüpft ist und wobei die Heteroarylengruppe

eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder



eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

oder eine 6-gliedrige Heteroarylengruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei an die vorstehend erwähnten 5-gliedrigen, ein oder zwei Heteroatome enthaltenden Heteroarylengruppen sowie an die vorstehend erwähnten 6-gliedrigen Heteroarylengruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann und die so gebildeten bicyclischen Heteroarylengruppen über den heteroaromatischen oder/und den carbocyclischen Teil gebunden sein können,

und wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heteroarylenreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe, durch eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Acetyl-, Propionyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

oder R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> zusammen eine n-Alkylen-Brücke mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, in der

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

eine -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gruppe durch eine 1,2-verknüpfte Phenylengruppe ersetzt sein kann, die durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Acetyl-, Propionyl-,

C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl-, Cyano-, Phenyloxy- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei eine Disubstitution mit der letztgenannten Gruppe ausgeschlossen ist,

wobei die vorstehend genannten Phenyloxy- und Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppen im Phenylteil ihrerseits durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Acetylamino-, oder Cyanogruppe substituiert sein können,

oder jeweils das Kohlenstoffatom in Position 3 einer n-Pentyl- oder n-Hexylengruppe durch eine terminal durch eine Phenyl-, Cyano-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino- oder eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, durch eine Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, N-C<sub>1-3</sub>-Alkyl-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonylgruppe monosubstituiert oder durch eine Phenylgruppe und eine Cyano-, Hydroxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe disubstituiert sein kann oder

die Methylengruppe in Position 3 einer n-Pentyl- oder n-Hexylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

eine Methylengruppe in Position 1 in einer n-Butyl-, n-Pentyl- oder n-Hexylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

bedeuten, wobei die bei der Definition der vorstehend genannten Reste als unsubstituiert oder monosubstituiert erwähnten Phenylgruppen sowie aromatischen

oder heteroaromatischen Molekülteile, sofern nichts anderes erwähnt wurde, im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen, durch Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Acetylamino-, Acetyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Cyanogruppen substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und die resultierenden aromatischen Gruppen und Molekülteile maximal disubstituiert sind,

die Wasserstoffatome in den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten C<sub>1-3</sub>-Alkyl- und Alkoxygruppen teilweise oder ganz durch Fluoratome ersetzt sein können,

die bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Alkyl- und Alkoxygruppen oder in den in vorstehend definierten Gruppen der Formel I enthaltenen Alkylteile mit mehr als zwei Kohlenstoffatomen geradkettig oder verzweigt sein können, soweit nichts anderes erwähnt wurde,

die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Carboxygruppen durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe ersetzt sein können oder/und

die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Amino- und Iminogruppen jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest substituiert sein können,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

4. Verwendung gemäß Anspruch 3, wobei der MTP-Inhibitor eine Verbindung der allgemeinen Formel I ist, in der

$X_1$  bis  $X_4$  wie in Anspruch 3 erwähnt definiert sind,

$A^a$  eine Bindung, ein Sauerstoffatom, eine -NH-, -N( $C_{1-3}$ -Alkyl)-, Sulfonyl- oder Carbonylgruppe,

eine der Gruppen -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CO-, -CO-NH-, -NH-SO<sub>2</sub>- oder -SO<sub>2</sub>-NH-,

in denen ein an ein Kohlenstoffatom gebundenes Wasserstoffatom oder/und ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom jeweils durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe ersetzt sein können und wobei ein Heteroatom der Gruppe  $A^a$  nicht mit einem Stickstoffatom einer 5-gliedrigen Heteroarylgruppe der Gruppe  $R^a$  verknüpft ist,

$R^a$  eine Phenylgruppe,

eine über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebundene 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die

eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-4}$ -Alkyl- oder  $C_{1-4}$ -Alkylcarbonylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom enthält,

eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei die vorstehend genannten Phenyl und Heteroarylgruppen im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe,

durch eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Acetylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-acetylamino-, Acetyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe, wobei

die Methylengruppe in 4-Stellung eines 6-gliedrigen Cycloalkylrests durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-carbonyl- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-5</sub>-Alkyl-, Phenyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

in einer 5-, 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -CH<sub>2</sub>- Gruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann oder

eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- Gruppe durch eine -CO-NR<sup>8</sup>- Gruppe ersetzt sein kann oder

eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- Gruppe durch eine -CO-NR<sup>8</sup>-CO- Gruppe ersetzt sein kann,

wobei R<sup>8</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe darstellt,

$R^5$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe,

**Het** eine über zwei Kohlenstoffatome gebundene 5-gliedrige Heteroarylengruppe, die

eine durch die Gruppe  $R^9$  substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

eine durch die Gruppe  $R^9$  substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom,

wobei  $R^9$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-5}$ -Alkylgruppe, eine terminal durch eine Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino- oder  $C_{1-5}$ -Alkoxy-carbonyl-aminogruppe substituierte  $-C_{2-3}$ -Alkylgruppe, eine Carboxy- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-carbonyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Phenyl-, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-5}$ -Alkylcarbonyl- oder Phenylcarbonylgruppe bedeutet oder  $R^9$  zusammen mit  $R^6$  eine  $-(CH_2)_p$ - Brücke darstellt, in der p die Zahl 2 oder 3 bedeutet,

oder eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

oder eine 6-gliedrige Heteroarylengruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei die vorstehend genannten Heteroarylenreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe, durch eine Cyclopropyl-, Trifluormethyl-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Trifluormethoxy-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)amino-, Acetylamino-, N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-acetylamino, Acetyl-,  $C_{1-3}$ -Al-

kylamino-carbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-carbonylgruppe substituiert sein können,

R<sup>6</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe,

R<sup>7</sup> eine C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe,

eine geradkettige C<sub>2-6</sub>-Alkylgruppe, die terminal durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine durch einen C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylrest substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe, wobei

ein Wasserstoffatom in 3-Stellung des Cyclopentylrestes und in 4-Stellung eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylrestes jeweils durch eine C<sub>1-5</sub>-Alkoxy-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, C<sub>1-5</sub>-Alkyl-carbonylamino-, Benzoylamino-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Benzoylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Phenylamino-carbonyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-carbonyl-, Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe ersetzt sein kann oder

jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylrestes durch eine gegebenenfalls durch eine Phenyl-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, Phenyl-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-carbonyl-, Phenylaminocarbonyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylaminocarbonyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-carbonyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-amino-carbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

in einem 5- oder 6-gliedrigen Cycloalkylrest eine oder zwei durch mindestens eine Bindung voneinander und von der Position 1 getrennte Einfachbindungen jeweils mit einem Phenylrest kondensiert sein können, wobei in einem so gebildeten bi-oder tricyclischen Ringsystem das an das gesättigte Kohlenstoffatom in Position 1 gebundene Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl-,

Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-carbonyl- oder C<sub>1-5</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe, in denen terminale Methylgruppen jeweils ganz oder teilweise fluoriert sein können, ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe, die

durch eine Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonylgruppe,

durch eine Phenyl-, 1-Naphthyl- oder 2-Naphthylgruppe,

durch eine über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebundene 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom enthält,

durch eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei die vorstehend genannten Phenylgruppen sowie die Heteroarylreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Fluormethoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Acetyl-amino-, Acetyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-5</sub>-Alkoxy-carbonylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-carbonylgruppe monosubstituiert oder durch die



vorstehend genannten Substituenten auch disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

substituiert ist,

eine durch einen Phenylrest und eine Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe,

eine Phenyl-C<sub>2-3</sub>-alkenyl-CH<sub>2</sub>- oder Phenyl-C<sub>2-3</sub>-alkinyl-CH<sub>2</sub>-Gruppe, in denen ein Wasserstoffatom der Methylengruppe in Position 1 durch eine Methylgruppe ersetzt sein kann und davon unabhängig der Phenylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Phenyl-, Pyridyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, Pyrazolyl- oder Thiazolylgruppe substituiert sein kann,

die im C<sub>1-3</sub>-Alkylteil gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Gruppe R<sup>b</sup>-A<sup>b</sup>-E<sup>b</sup>-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, in der

R<sup>b</sup> eine gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Cyclopropyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Fluormethoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Acetyl-amino-, Acetyl-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-carbonyl- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die

über ein Kohlenstoffatom oder, sofern A<sup>b</sup> eine Bindung, eine -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, Sulfonyl- oder Carbonylgruppe darstellt, auch über ein Stickstoffatom gebunden sein kann und die

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei die vorstehend genannten Heteroarylreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Acetyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-carbonylgruppe monosubstituiert oder, mit Ausnahme von mehr als zwei Heteroatome enthaltenden 5-gliedrigen Heteroarylresten, durch die vorstehend genannten Substituenten auch disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe, in der

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

die Methylengruppe in 4-Stellung eines Cyclohexylrests durch ein Sauerstoffatom, durch eine Sulfonylgruppe- oder durch eine gegebenenfalls

durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in 3-Stellung einer Cyclopentylgruppe oder in 3- oder 4-Stellung einer Cyclohexyl- oder Cycloheptylgruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentyl-, n-Hexylen-, 1,2-Ethylendioxy- oder 1,3-Propylendioxygruppe ersetzt sein können,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils das Kohlenstoffatom in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-, Phenyl- oder 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-1,2,4-triazol-3-ylgruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoffatom, durch eine Sulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in Position 3 einer 5-gliedrigen oder in Position 3 oder 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentyl-, n-Hexylen-, 1,2-Ethylendioxy- oder 1,3-Propylendioxygruppe ersetzt sein können oder

in einer 5-, 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte  $-\text{CH}_2-$  Gruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann

$\text{A}^b$  eine Bindung, ein Sauerstoffatom, eine  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{-Alkyl})-$ , Sulfonyl- oder eine Carbonylgruppe,

eine der Gruppen  $-\text{CH}_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,  $\text{NH}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ ,  $-\text{NH}-\text{CO}-$ ,  $-\text{CO}-\text{NH}-$ ,  $-\text{NH}-\text{SO}_2-$ ,  $-\text{SO}_2-\text{NH}-$ ,

in denen ein an ein Kohlenstoffatom gebundenes Wasserstoffatom oder/und ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom jeweils durch eine  $\text{C}_{1-3}$ -Alkylgruppe ersetzt sein können und wobei ein Heteroatom der Gruppe  $\text{A}^b$  nicht mit einem Stickstoffatom einer 5-gliedrigen Heteroarylgruppe der Gruppe  $\text{R}^b$  verknüpft ist, und

$\text{E}^b$  eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine  $\text{C}_{1-4}$ -Alkylgruppe, durch eine Trifluormethyl-, Hydroxy-,  $\text{C}_{1-3}$ -Alkoxy-, Fluor-methoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-,  $\text{C}_{1-3}$ -Alkylamino-, Di- $(\text{C}_{1-3}\text{-alkyl})$ amino-, Acetyl-amino-, Acetyl-, Carboxy-,  $\text{C}_{1-3}$ -Alkoxy-carbonyl-,  $\text{C}_{1-3}$ -Alkoxy-carbonyl- $\text{C}_{1-3}$ -alkyl, Aminocarbonyl-,  $\text{C}_{1-3}$ -Alkylamino-carbonyl-, Di- $(\text{C}_{1-3}\text{-alkyl})$ amino-carbonyl- oder Cyanogruppe substituierte Phenylengruppe bedeuten, oder

die Gruppe  $\text{R}^c\text{-A}^c\text{-E}^c\text{-C}_{1-3}\text{-alkyl-}$ , in der

$\text{R}^c$  die vorstehend für  $\text{R}^b$  erwähnten Bedeutungen annimmt, wobei eine Bezugnahme auf  $\text{A}^b$  durch eine Bezugnahme auf  $\text{A}^c$  zu ersetzen ist,

$\text{A}^c$  eine Bindung, ein Sauerstoffatom, eine  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{-Alkyl})-$ ,  $-\text{NH}-\text{CO}-$ ,  $-\text{CO}-\text{NH}-$  oder Carbonylgruppe,

wobei ein Heteroatom der Gruppe A<sup>c</sup> nicht mit einem Stickstoffatom einer 5-gliedrigen Heteroarylgruppe der Gruppe R<sup>c</sup> verknüpft ist, und

E<sup>c</sup> eine über zwei Kohlenstoffatome oder über ein Kohlenstoffatom und ein Imino-Stickstoffatom gebundene 5-gliedrige Heteroarylengruppe, wobei das Iminostickstoffatom der Heteroarylengruppe nicht mit einem Heteroatom der Gruppe A<sup>c</sup> verknüpft ist und wobei die Heteroarylengruppe

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

oder eine 6-gliedrige Heteroarylengruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei die vorstehend genannten 5- und 6-gliedrigen Heteroarylenreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe, durch eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Acetylamino-, Acetyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können, bedeuten,

oder R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> zusammen eine n-Alkylen-Brücke mit 4 oder 5 Kohlenstoffatomen darstellen, in der

ein Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann oder/und eine -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gruppe durch eine 1,2-verknüpfte Phenylengruppe ersetzt sein kann, die durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Acetylamino-, Acetyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Cyanogruppe oder durch eine im Phenylteil gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Acetylamino- oder Cyanogruppe substituierte Phenyloxy- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert sein kann,

oder das Kohlenstoffatom in Position 3 einer n-Pentylengruppe durch eine terminal durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino- oder eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, durch eine Phenyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonylgruppe monosubstituiert oder durch eine Phenylgruppe und eine Cyanogruppe disubstituiert sein kann oder

die Methylengruppe in Position 3 einer n-Pentylengruppe durch ein Sauerstoffatom, durch eine Sulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

bedeuten, wobei die bei der Definition der vorstehend genannten Reste als unsubstituiert oder monosubstituiert erwähnten Phenylgruppen sowie aromatischen oder heteroaromatischen Molekülteile, sofern nichts anderes erwähnt wurde, im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, durch eine Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Acetylamino-, Acetyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

die bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Alkyl- und Alkoxygruppen oder in den in vorstehend definierten Gruppen der Formel I enthaltenen Alkylteile mit mehr als zwei Kohlenstoffatomen geradkettig oder verzweigt sein können, soweit nichts anderes erwähnt wurde,

die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Carboxygruppen durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe ersetzt sein können oder/und

die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Amino- und Imino-  
gruppen jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest substituiert sein können,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

5. Verwendung gemäß Anspruch 4, wobei der MTP-Inhibitor eine Verbindung der allgemeinen Formel I ist, in der

X<sub>1</sub> die Gruppe CR<sup>1</sup>,

X<sub>2</sub> die Gruppe CR<sup>2</sup>,

X<sub>3</sub> die Gruppe CR<sup>3</sup> und

X<sub>4</sub> die Gruppe CR<sup>4</sup> oder

eine der Gruppen X<sub>1</sub> bis X<sub>4</sub> ein Stickstoffatom und die restlichen der Gruppen X<sub>1</sub> bis X<sub>4</sub> drei der Gruppen CR<sup>1</sup> bis CR<sup>4</sup>,

wobei  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und  $R^4$  jeweils ein Wasserstoffatom oder

eine oder zwei der Gruppen  $R^1$  bis  $R^4$  unabhängig voneinander jeweils ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe, eine Trifluormethyl-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe darstellen und die restlichen der Gruppen  $R^1$  bis  $R^4$  jeweils ein Wasserstoffatom bedeuten,

wobei  $R^4$  zusätzlich zusammen mit  $R^5$  die Bedeutung einer  $-(CH_2)_n$ -Brücke annehmen kann, in der n die Zahl 1, 2 oder 3 darstellt, und

$A^a$  eine Bindung, ein Sauerstoffatom, eine  $-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_2-$ ,  $-NH-$ ,  $-N(C_{1-3}\text{-Alkyl})-$ , Sulfonyl- oder Carbonylgruppe oder eine über das Kohlenstoff- bzw. Schwefelatom mit der Gruppe  $R^a$  in Formel (I) verknüpfte  $-NH-CH_2-$ ,  $-NH-CO-$ ,  $-NH-SO_2$ -Gruppe,

wobei ein Heteroatom der Gruppe  $A^a$  nicht mit einem Stickstoffatom einer 5-gliedrigen Heteroarylgruppe der Gruppe  $R^a$  verknüpft ist,

$R^a$  eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe,

eine über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebundene Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl- oder Thiazolylgruppe,

wobei ein Stickstoffatom der Pyrrolyl-, Pyrazolyl- und Imidazolylgruppe durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituiert sein kann und die Phenylgruppe sowie die vorstehend genannten heteroaromatischen Gruppen im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Trifluormethyl-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)amino- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der



die Methylengruppe in Position 4 einer 6-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Methylgruppe substituiert oder durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

in einer Piperidinogruppe eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -CH<sub>2</sub>-Gruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann oder eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gruppe durch eine -CO-NR<sup>8</sup>-Gruppe ersetzt sein kann oder eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-Gruppe durch eine -CO-NR<sup>8</sup>-CO-Gruppe ersetzt sein kann,

wobei R<sup>8</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe darstellt,

R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

**Het** eine über zwei Kohlenstoffatome gebundene 5-gliedrige Heteroarylengruppe, die

eine durch die Gruppe R<sup>9</sup> substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

eine durch die Gruppe R<sup>9</sup> substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom enthält,

wobei R<sup>9</sup> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, eine terminal durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-aminogruppe substituierte -C<sub>2-3</sub>-Alkylgruppe, eine Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkylcarbonylgruppe bedeutet oder R<sup>9</sup> zusammen mit R<sup>6</sup> eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Brücke darstellt, in der p die Zahl 2 oder 3 bedeutet,

oder eine Pyridinyl- oder Pyrimidinylgruppe,

wobei die vorstehend genannten Heteroarylenreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Acetyl-amino- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

R<sup>6</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

R<sup>7</sup> eine C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe,

eine geradkettige C<sub>2-6</sub>-Alkylgruppe, die terminal durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine terminal durch einen C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylrest substituierte C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe, wobei

ein Wasserstoffatom in 4-Stellung eines Cyclohexylrestes durch eine C<sub>1-5</sub>-Alkoxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-methyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, Phenyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-carbonylamino-, Benzoylamino-, Phenylaminocarbonyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-aminocarbonyl-, Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe ersetzt sein kann oder

in einem Cyclopentylrest eine oder zwei durch mindestens eine Bindung voneinander und von der Position 1 getrennte Einfachbindungen jeweils mit einem Phenylrest kondensiert sein können, wobei in einem so gebildeten bi- oder tricyclischen Ringsystem das an das gesättigte Kohlenstoffatom in Position 1 gebundene Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-carbonylgruppe, in denen terminale Methylgruppen jeweils ganz oder teilweise fluoriert sein können, ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>3-5</sub>-Cycloalkylgruppe substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe, die

durch eine Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe oder

durch eine Phenyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl- oder Isothiazolylgruppe,

wobei ein Stickstoffatom der Pyrrolyl-, Pyrazolyl- und Imidazolylgruppe durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe substituiert sein kann und die Phenylgruppe sowie die vorstehend genannten heteroaromatischen Gruppen im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Fluormethoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

substituiert ist,

eine durch einen Phenylrest und eine Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe,

eine Phenyl-C<sub>2-3</sub>-alkinyl-CH<sub>2</sub>-Gruppe, in der ein Wasserstoffatom der Methylen-Gruppe in Position 1 durch eine Methylgruppe ersetzt sein kann und davon unabhängig der Phenylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Phenyl- oder Cyanogruppe substituiert sein kann,

die im C<sub>1-3</sub>-Alkylteil gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Gruppe R<sup>b</sup>-A<sup>b</sup>-E<sup>b</sup>-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, in der

R<sup>b</sup> eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Fluormethoxy-, Difluor-

methoxy-, Trifluormethoxy-, Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Phenylgruppe,

eine 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die

über ein Kohlenstoffatom oder, sofern A<sup>b</sup> eine Bindung darstellt, auch über ein Stickstoffatom gebunden sein kann und die eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei die vorstehend genannten Heteroarylreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino- oder Acetylaminogruppe monosubstituiert oder, mit Ausnahme von mehr als zwei Heteroatome enthaltenden 5-gliedrigen Heteroarylresten, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe und einen Substituenten ausgewählt aus Fluor, Chlor, Brom, C<sub>1-3</sub>-Alkyl, Trifluormethyl, Phenyl, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy und Trifluormethoxy auch disubstituiert sein können,

eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkylgruppe, wobei

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in 3-Stellung einer Cyclopentylgruppe oder in 3- oder 4-Stellung einer Cyclohexylgruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentyl- oder 1,2-Ethylendioxygruppe ersetzt sein können,

eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder

ein Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann oder/und

jeweils das Kohlenstoffatom in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-, Phenyl- oder 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-1,2,4-triazol-3-ylgruppe substituiert sein kann oder

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in Position 3 einer 5-gliedrigen oder in Position 3 oder 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentyl- oder 1,2-Ethylendioxygruppe ersetzt sein können,

A<sup>b</sup> eine Bindung, ein Sauerstoffatom, eine -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -O-CH<sub>2</sub>-, Carbonyl-, -NH-CO- oder -CO-NH-Gruppe,

in denen ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

E<sup>b</sup> eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Acetylamino- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Phenylengruppe bedeuten, oder

die Gruppe R<sup>c</sup>-A<sup>c</sup>-E<sup>c</sup>-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, in der

R<sup>c</sup> eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Phenylgruppe oder

eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder

ein Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann oder/und

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in Position 3 einer 5-gliedrigen oder in Position 3 oder 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentyl- oder 1,2-Ethylendioxygruppe ersetzt sein können,

A<sup>c</sup> eine Bindung,

E<sup>c</sup> eine über zwei Kohlenstoffatome gebundene 5-gliedrige Heteroarylengruppe, die

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

oder eine Pyridinylen-, Pyridazinylen- oder Pyrimidinylengruppe,

wobei die vorstehend genannten 5- und 6-gliedrigen Heteroarylenreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Acetylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können, bedeutet,

oder R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> zusammen eine n-Alkylen-Brücke mit 4 oder 5 Kohlenstoffatomen darstellen, in der

ein Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann oder/und

eine -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gruppe durch eine gegebenenfalls durch eine Phenyloxy- oder Benzylgruppe substituierte 1,2-verknüpfte Phenylengruppe ersetzt sein kann, wobei

die Phenyloxy- oder Benzylgruppe im aromatischen Teil und die Phenylengruppe unabhängig voneinander durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Acetylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

oder das Kohlenstoffatom in Position 3 einer n-Pentylengruppe durch eine terminal durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Acetylamino- oder N-(Methyl)-acetylaminogruppe oder eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe monosubstituiert oder durch eine Phenylgruppe und eine Cyanogruppe disubstituiert sein kann,

bedeuten, wobei die bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Phenylgruppen, sofern nichts anderes erwähnt wurde, durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, durch eine Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Phenyl-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Acetylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

die bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Alkyl- und Alkoxygruppen oder in den in vorstehend definierten Gruppen der Formel I enthaltenen Alkylteile mit mehr als zwei Kohlenstoffatomen geradkettig oder verzweigt sein können, soweit nichts anderes erwähnt wurde,

die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Carboxygruppen durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe ersetzt sein können oder/und

die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Amino- und Iminogruppen jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest substituiert sein können,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

6. Verwendung gemäß Anspruch 5, wobei der MTP-Inhibitor eine Verbindung der allgemeinen Formel I ist, in der

X<sub>1</sub> die Gruppe CR<sup>1</sup>,

X<sub>2</sub> die Gruppe CR<sup>2</sup>,

X<sub>3</sub> die Gruppe CR<sup>3</sup> und



$X_4$  die Gruppe  $CR^4$  oder

eine der Gruppen  $X_1$  bis  $X_4$  ein Stickstoffatom und die restlichen der Gruppen  $X_1$  bis  $X_4$  drei der Gruppen  $CR^1$  bis  $CR^4$ ,

wobei  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und  $R^4$  jeweils ein Wasserstoffatom oder

eine oder zwei der Gruppen  $R^1$  bis  $R^4$  unabhängig voneinander jeweils ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe, eine Trifluormethyl-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe darstellen und die restlichen der Gruppen  $R^1$  bis  $R^4$  jeweils ein Wasserstoffatom bedeuten,

wobei  $R^4$  zusätzlich zusammen mit  $R^5$  die Bedeutung einer  $-(CH_2)_n$ -Brücke annehmen kann, in der  $n$  die Zahl 1, 2 oder 3 darstellt, und

$A^a$  eine Bindung, ein Sauerstoffatom, eine  $-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_2-$ ,  $-NH-$ ,  $-N(C_{1-3}\text{-Alkyl})-$ , Sulfonyl- oder Carbonylgruppe oder eine über das Kohlenstoff- bzw. Schwefelatom mit der Gruppe  $R^a$  in Formel (I) verknüpfte  $-NH-CH_2-$ ,  $-NH-CO-$ ,  $-NH-SO_2$ -Gruppe,

wobei ein Heteroatom der Gruppe  $A^a$  nicht mit einem Stickstoffatom einer 5-gliedrigen Heteroarylgruppe der Gruppe  $R^a$  verknüpft ist,

$R^a$  eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe,

eine über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebundene Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl- oder Thiazolylgruppe,

wobei ein Stickstoffatom der Pyrrolyl-, Pyrazolyl- und Imidazolylgruppe durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituiert sein kann und die Phenylgruppe sowie die vorstehend genannten heteroaromatischen Gruppen im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Trifluormethyl-,

C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

die Methylengruppe in Position 4 einer 6-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Methylgruppe substituiert oder durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

in einer Piperidinogruppe eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -CH<sub>2</sub>-Gruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann oder eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gruppe durch eine -CO-NR<sup>8</sup>-Gruppe ersetzt sein kann oder eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-Gruppe durch eine -CO-NR<sup>8</sup>-CO-Gruppe ersetzt sein kann,

wobei R<sup>8</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe darstellt,

R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

**Het** eine 2,4-verknüpfte Pyrrolylen- oder Imidazolylen-Gruppe, die jeweils über die Position 2 an die benachbarte Carbonylgruppe der Formel I gebunden sind und die

an einem Stickstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituiert sind und im Kohlenstoffgerüst durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe oder eine Trifluormethylgruppe substituiert sein können,

R<sup>6</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

R<sup>7</sup> eine terminal durch einen C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylrest substituierte C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe, wobei

ein Wasserstoffatom in 4-Stellung eines Cyclohexylrestes durch eine C<sub>1-5</sub>-Alkoxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-methyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, Phenyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-carbonylamino-, Benzoylamino-, Phenylaminocarbonyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-aminocarbonyl-, Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe ersetzt sein kann oder

in einem Cyclopentylrest eine oder zwei durch mindestens eine Bindung voneinander und von der Position 1 getrennte Einfachbindungen jeweils mit einem Phenylrest kondensiert sein können, wobei in einem so gebildeten bi- oder tricyclischen Ringsystem das an das gesättigte Kohlenstoffatom in Position 1 gebundene Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-carbonylgruppe, in denen terminale Methylgruppen jeweils ganz oder teilweise fluoriert sein können, ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>3-5</sub>-Cycloalkylgruppe substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe, die

durch eine Phenyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl- oder Isothiazolylgruppe,

wobei ein Stickstoffatom der Pyrrolyl-, Pyrazolyl- und Imidazolylgruppe durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe substituiert sein kann und die Phenylgruppe sowie die vorstehend genannten heteroaromatischen Gruppen im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Fluormethoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

substituiert ist,

eine durch einen Phenylrest und eine Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe,

eine Phenyl-C<sub>2-3</sub>-alkinyl-CH<sub>2</sub>-Gruppe, in der ein Wasserstoffatom der Methylen-Gruppe in Position 1 durch eine Methylgruppe ersetzt sein kann und davon unabhängig der Phenylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Phenyl- oder Cyanogruppe substituiert sein kann,

die im C<sub>1-3</sub>-Alkylteil gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Gruppe R<sup>b</sup>-A<sup>b</sup>-E<sup>b</sup>-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, in der

R<sup>b</sup> eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Fluormethoxy-, Difluor-methoxy-, Trifluormethoxy-, Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Phenylgruppe,

eine 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die

über ein Kohlenstoffatom oder, sofern A<sup>b</sup> eine Bindung darstellt, auch über ein Stickstoffatom gebunden sein kann und die eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

- 202 -

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei die vorstehend genannten Heteroarylreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino- oder Acetylaminogruppe monosubstituiert oder, mit Ausnahme von mehr als zwei Heteroatome enthaltenden 5-gliedrigen Heteroarylresten, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe und einen Substituenten ausgewählt aus Fluor, Chlor, Brom, C<sub>1-3</sub>-Alkyl, Trifluormethyl, Phenyl, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy und Trifluormethoxy auch disubstituiert sein können,

eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkylgruppe, wobei

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in 3-Stellung einer Cyclopentylgruppe oder in 3- oder 4-Stellung einer Cyclohexylgruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentyl- oder 1,2-Ethylendioxygruppe ersetzt sein können,

eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder

ein Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann oder/und

jeweils das Kohlenstoffatom in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-, Phenyl- oder 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-1,2,4-triazol-3-ylgruppe substituiert sein kann oder

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in Position 3 einer 5-gliedrigen oder in Position 3 oder 4 einer 6- oder 7-gliedrigen

- 203 -

Cycloalkyleniminogruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentylene- oder 1,2-Ethylendioxygruppe ersetzt sein können,

A<sup>b</sup> eine Bindung, ein Sauerstoffatom, eine -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -O-CH<sub>2</sub>-, Carbonyl-, -NH-CO- oder -CO-NH-Gruppe,

in denen ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

E<sup>b</sup> eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Acetylamino- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Phenylengruppe bedeuten, oder

die Gruppe R<sup>c</sup>-A<sup>c</sup>-E<sup>c</sup>-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, in der

R<sup>c</sup> eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Phenylgruppe oder

eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder

ein Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann oder/und

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in Position 3 einer 5-gliedrigen oder in Position 3 oder 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentylene- oder 1,2-Ethylendioxygruppe ersetzt sein können,

A<sup>c</sup> eine Bindung,

E<sup>c</sup> eine über zwei Kohlenstoffatome gebundene 5-gliedrige Heteroarylengruppe, die

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

oder eine Pyridinyl-, Pyridazinyl- oder Pyrimidinylengruppe,

wobei die vorstehend genannten 5- und 6-gliedrigen Heteroarylenreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Acetylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können, bedeutet,

oder R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> zusammen eine n-Alkylen-Brücke mit 4 oder 5 Kohlenstoffatomen, in der

ein Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann oder/und

eine -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gruppe durch eine gegebenenfalls durch eine Phenyloxy- oder Benzylgruppe substituierte 1,2-verknüpfte Phenylengruppe ersetzt sein kann, wobei

die Phenyloxy- oder Benzylgruppe im aromatischen Teil und die Phenylengruppe unabhängig voneinander durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Acetylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

oder das Kohlenstoffatom in Position 3 einer n-Pentylengruppe durch eine terminal durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Acetylamino- oder N-(Methyl)-acetylaminogruppe oder eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe monosubstituiert oder durch eine Phenylgruppe und eine Cyanogruppe disubstituiert sein kann,

bedeuten, wobei die bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Phenylgruppen, sofern nichts anderes erwähnt wurde, durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, durch eine Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Phenyl-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Acetylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

die bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Alkyl- und Alkoxygruppen oder in den in vorstehend definierten Gruppen der Formel I enthaltenen Alkylteile mit mehr als zwei Kohlenstoffatomen geradkettig oder verzweigt sein können, soweit nichts anderes erwähnt wurde,

die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Carboxygruppen durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe ersetzt sein können oder/und



die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Amino- und Iminogruppen jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest substituiert sein können,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

7. Verwendung gemäß Anspruch 6, wobei der MTP-Inhibitor eine Verbindung der allgemeinen Formel I ist, in der

X<sub>1</sub> die Gruppe CR<sup>1</sup>,

X<sub>2</sub> die Gruppe CR<sup>2</sup>,

X<sub>3</sub> die Gruppe CR<sup>3</sup> und

X<sub>4</sub> die Gruppe CR<sup>4</sup>,

wobei R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> jeweils ein Wasserstoffatom oder

eine der Gruppen R<sup>1</sup> bis R<sup>4</sup> ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe oder eine Trifluormethylgruppe darstellen und die restlichen der Gruppen R<sup>1</sup> bis R<sup>4</sup> jeweils ein Wasserstoffatom bedeuten,

A<sup>a</sup> eine Bindung, ein Sauerstoffatom, eine -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -NH-, oder -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-Gruppe,

wobei ein Stickstoffatom der Gruppe A<sup>a</sup> nicht mit einem Stickstoffatom einer 5-gliedrigen Heteroarylgruppe der Gruppe R<sup>a</sup> verknüpft ist,

R<sup>a</sup> eine Phenyl-, 2-Pyridinyl-, 3-Pyridinyl- oder 4-Pyridinylgruppe,

eine 1-Pyrrolyl-, 2-Pyrrolyl-, 3-Pyrrolyl-, 2-Thienyl- oder 3-Thienylgruppe,

wobei das Stickstoffatom der Pyrrolylgruppe durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituiert sein kann und die Phenylgruppe sowie die vorstehend genannten heteroaromatischen Gruppen im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe substituiert sein können,

eine Pyrrolidino-, Piperidino- oder Morpholinogruppe

R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom,

**Het** eine 2,4-verknüpfte Pyrrolylen- oder Imidazolylengruppe, die jeweils über die Position 2 an die benachbarte Carbonylgruppe der Formel I gebunden sind und die

an einem Stickstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituiert sind und im Kohlenstoffgerüst durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe oder eine Trifluormethylgruppe substituiert sein können,

R<sup>6</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

R<sup>7</sup> die Gruppe R<sup>d</sup>-CH<sub>2</sub>- oder R<sup>d</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, in denen ein Wasserstoffatom der Methylengruppe in Position 1 durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe oder eine Cyclopropylgruppe ersetzt sein kann und in denen

R<sup>d</sup> eine Phenyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, 2-Pyridinyl-, 3-Pyridinyl-, 4-Pyridinyl-, 2-Pyrimidinyl- oder 5-Pyrimidinylgruppe,

wobei die Phenylgruppe sowie die vorstehend genannten heteroaromatischen Gruppen im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy- oder Fluormethoxygruppe substituiert sein können,

bedeutet,

eine Phenyl-C≡C-CH<sub>2</sub>-Gruppe, in der ein Wasserstoffatom der Methylengruppe in Position 1 durch eine Methylgruppe ersetzt sein kann und davon unabhängig der Phenylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl- oder Phenylgruppe substituiert sein kann,

die Gruppe R<sup>b</sup>-A<sup>b</sup>-E<sup>b</sup>-CH<sub>2</sub>-, in der ein Wasserstoffatom der Methylengruppe in Position 1 durch eine Methylgruppe ersetzt sein kann und in der

R<sup>b</sup> eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Methoxy-, Carboxy- oder Methoxycarbonylgruppe substituierte Phenylgruppe,

eine über ein Kohlenstoffatom oder, sofern A<sup>b</sup> eine Bindung darstellt, auch über ein Stickstoffatom gebundene Pyrrolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl-, Isothiazolyl-, Oxadiazol- oder Thiadiazolylgruppe, in denen ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

eine 2-Pyridyl-, 3-Pyridyl-, 4-Pyridyl-, Pyrazinyl-, 2-Pyrimidinyl-, 4-Pyrimidinyl-, 5-Pyrimidinyl-, 3-Pyridazinyl- oder 4-Pyridazinylgruppe,

wobei die vorstehend genannten 5- und 6-gliedrigen Heteroarylreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino- oder Acetylaminogruppe monosubstituiert oder, mit Ausnahme von mehr als zwei Heteroatome enthaltenden 5-gliedrigen Heteroarylresten, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe und einen Substituenten ausgewählt aus Fluor,

Chlor, Brom, C<sub>1-3</sub>-Alkyl, Trifluormethyl, Phenyl, auch disubstituiert sein können,

eine C<sub>5-6</sub>-Cycloalkylgruppe, wobei

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in 3-Stellung der Cyclopentylgruppe oder in 4-Stellung der Cyclohexylgruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentyl- oder 1,2-Ethylendioxygruppe ersetzt sein können,

oder eine 5- bis 6-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

der Cycloalkylenteil mit einem gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe substituierten Phenylring kondensiert sein kann oder

ein Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann oder/und

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in Position 3 der 5-gliedrigen oder in Position 4 der 6-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentyl- oder 1,2-Ethylendioxygruppe ersetzt sein können,

A<sup>b</sup> eine Bindung, eine -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -O-CH<sub>2</sub>-, -NH-CO- oder -CO-NH-Gruppe,

in denen ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom jeweils durch eine Methylgruppe ersetzt sein kann,

E<sup>b</sup> eine 1,4-verknüpfte, gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy- oder Trifluormethoxygruppe substituierte Phenylengruppe bedeuten, oder

die Gruppe R<sup>c</sup>-A<sup>c</sup>-E<sup>c</sup>-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, in der

R<sup>c</sup> eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Methoxy-, Carboxy- oder Methoxycarbonylgruppe substituierte Phenylgruppe,

A<sup>c</sup> eine Bindung,

E<sup>c</sup> eine über zwei Kohlenstoffatome in den relativen Positionen 1,3 gebundene Pyrrolylen-, Pyrazolylen-, Imidazolylen-, Oxazolylen-, Isoxazolylen-, Thiazolylen-, Isothiazolylen-, [1,3,4]-Oxadiazolen- oder [1,3,4]-Thiadiazolengruppe, in denen ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

oder eine 1,4-verknüpfte Pyridinylen-, Pyridazinylen- oder Pyrimidinylengruppe,

wobei die vorstehend genannten 5- und 6-gliedrigen Heteroarylenreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl- oder Methoxygruppe substituiert sein können, bedeutet,

darstellen, wobei die bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Alkyl- und Alkoxygruppen oder in den in vorstehend definierten Gruppen der Formel I enthaltenen Alkylteile mit mehr als zwei Kohlenstoffatomen geradkettig oder verzweigt sein können, soweit nichts anderes erwähnt wurde,

die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Carboxygruppen durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe ersetzt sein können oder/und

die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Amino- und Iminogruppen jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest substituiert sein können,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

8. Verwendung gemäß Anspruch 7, wobei der MTP-Inhibitor eine der folgenden Verbindungen der allgemeinen Formel I ist:

(a) N-[3-(Biphenyl-4-yl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid,

(b) N-[4-(1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4.5]dec-8-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid,

(c) N-[4-(3-Aza-spiro[5.5]undec-3-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid,

(d) N-[4-(6-Methylpyridazin-3-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid,

(e) N-(4'-Hydroxybiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid,

(f) N-[4-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid,

(g) N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid,

(h) N-[3-(4-Isopropylphenyl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid,

(i) N-[3-(4-Biphenyl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid,

(j) N-[3-(4-Trifluormethylphenyl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluor-methylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid und

(k) N-[4-(4-Propylpiperidino)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure-amid

sowie deren Salze.

9. Verwendung gemäß Anspruch 8, wobei der MTP-Inhibitor eine der folgenden Verbindungen der allgemeinen Formel I ist:

(a) N-[3-(Biphenyl-4-yl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid,

(c) N-[4-(3-Aza-spiro[5.5]undec-3-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid,

(f) N-[4-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-tri-fluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbon-säureamid,

(i) N-[3-(4-Biphenyl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid und

k) N-[4-(4-Propylpiperidino)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure-amid

sowie deren Salze.

10. Verwendung gemäß Anspruch 1 oder 2, wobei der MTP Inhibitor aus der Gruppe bestehend aus

9-{4-[4-(4-Trifluormethyl-phenylacetyl)-piperazino]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid,

9-[4-(4-Phenylacetyl-piperazino)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid,

9-(4-{4-[2-Phenyl-butyryl]-piperazino}-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid,

9-(4-{4-(3-Phenylpropionyl)-piperazino}-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid,

9-{4-[4-(4-Phenyl-butyryl)-piperazino]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid,

9-(4-{4-(4-(Pyridin-2-yl-acetyl)-piperazino)-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid,

9-(4-{4-[2-Oxo-2-phenyl-acetyl]-piperazino}-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid,

9-(4-{4-[(2,4-Dichlorphenyl)-acetyl]-piperazino}-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid,

9-[4-[4-[2-(4-Trifluormethylphenyl)benzoylamino]piperidin-1-yl]butyl]-N-(2,2,2-trifluorethyl)-9H-fluoren-9-carboxamid,

9-[4-[2,5-Dimethyl-4-[[[4'-(trifluormethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]carbonyl]amino]-1H-benzimidazol-1-yl]butyl]-N-(2,2,2-trifluor-ethyl)-9H-fluoren-9-carboxamid,

2(S)-Cyclopentyl-2-(4-(2,4-dimethyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)phenyl)-N-(2-hydroxy-1(R)-phenylethyl)acetamid,

2-Cyclopentyl-2-{4-[(2,4-dimethyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-9-yl)methyl]phenyl}-2'-phenylacetohydrazid,

2-{4-[(2,4-Dimethylpyrimido[1,2-a]indol-10-yl)methyl]phenyl}-3-methyl-2'-phenylbutanhydrazid,



(-)-[2S-[2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ (S\*)]]-4-[4-[4-[4-[2-(4-Chlorphenyl)-2-[[4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio]methyl]-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]phenyl]-1-piperazinyl]phenyl]-2,4-dihydro-2-(1-methylpropyl)-3*H*-1,2,4-triazol-3-on,

(-)-[2S-[2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ (S\*)]]-4-[4-[4-[4-[2-(4-Chlorphenyl)-2-[[4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]sulfonyl]methyl]-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]phenyl]-1-piperazinyl]phenyl]-2,4-dihydro-2-(1-methylpropyl)-3*H*-1,2,4-triazol-3-on,

(S)-6-Methyl-4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäure-(2-methylsulfonylamino-indan-5-yl)-amid,

(R)-6-Methyl-4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäure-(2-methoxycarbonylamino-indan-5-yl)-amid,

(S)-6-Methyl-4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäure-(2-methoxycarbonylamino-indan-5-yl)-amid,

(R)-4-Fluor-4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäure-(2-methylsulfonylamino-indan-5-yl)-amid,

(S)-4-Fluor-4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäure-(2-methylsulfonylamino-indan-5-yl)-amid,

6-Methyl-4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäure-(2-dimethylaminocarbonylamino-indan-5-yl)-amid,

4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonsäure-[2-(2*H*-[1,2,4]triazol-3-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl]-amid und

4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonsäure-[2-(2-acetylamino-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl]-amid

sowie deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze ausgewählt ist.

11. Verwendung gemäß Anspruch 10, wobei der MTP Inhibitor aus der Gruppe bestehend aus

9-[4-[4-[2-(4-Trifluormethylphenyl)benzoylamino]piperidin-1-yl]butyl]-N-(2,2,2-trifluor-ethyl)-9*H*-fluoren-9-carboxamid,

9-[4-[2,5-Dimethyl-4-[[[4'-(trifluormethyl)][1,1'-biphenyl]-2-yl]carbonyl]amino]-1*H*-benzimidazol-1-yl]butyl]-N-(2,2,2-trifluor-ethyl)-9*H*-fluoren-9-carboxamid,

4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonsäure-[2-(2H-[1,2,4]triazol-3-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl]-amid und

4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonsäure-[2-(2-acetylamino-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl]-amid

sowie deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze ausgewählt ist.

12. Verwendung von Bezafibrat zur Senkung der Lebertoxizität von 9-[4-[4-[2-(4-Trifluormethylphenyl)benzoylamino]piperidin-1-yl]butyl]-N-(2,2,2-trifluor-ethyl)-9H-fluoren-9-carboxamid.

13. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend einen MTP-Inhibitor in Kombination mit einem Fibrat.

14. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 6 enthaltend mindestens einen MTP-Inhibitor in Kombination mit

- a) Bezafibrat,
- b) Ciprofibrat,
- c) Clofibrat,
- d) Fenofibrat oder
- e) Gemfibrozil.

15. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 13 oder 14, wobei einer der in einem der Ansprüche 3 bis 7 genannten MTP-Inhibitoren verwendet wird.

16. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 13 oder 14, wobei einer der in einem der Ansprüche 8 oder 9 genannten MTP-Inhibitoren verwendet wird.

17. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 13 oder 14, wobei einer der in einem der Ansprüche 10 oder 11 genannten MTP-Inhibitoren verwendet wird.

18. Pharmazeutische Zubereitung enthaltend 9-[4-[4-[2-(4-Trifluormethylphenyl)-benzoylamino]piperidin-1-yl]butyl]-N-(2,2,2-trifluor-ethyl)-9H-fluoren-9-carboxamid in Kombination mit Bezafibrat.

19. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 13 bis 18 zur oralen Gabe.

20. Erzeugnisse, enthaltend einen MTP-Inhibitor und ein Fibrat als Kombinationspräparat zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich abgestuften Anwendung zur Lipidsenkung.

21. Erzeugnis gemäß Anspruch 20, wobei das Fibrat aus der Gruppe bestehend aus

- a) Bezafibrat,
- b) Ciprofibrat,
- c) Clofibrat,
- d) Fenofibrat und
- e) Gemfibrozil ausgewählt ist.

22. Erzeugnis gemäß Anspruch 20 oder 21, wobei einer der in einem der Ansprüche 3 bis 7 genannten MTP-Inhibitoren verwendet wird.

23. Erzeugnis gemäß Anspruch 20 oder 21, wobei einer der in einem der Ansprüche 8 oder 9 genannten MTP-Inhibitoren verwendet wird.

24. Erzeugnis gemäß Anspruch 20 oder 21, wobei einer der in einem der Ansprüche 10 oder 11 genannten MTP-Inhibitoren verwendet wird.

25. Erzeugnis gemäß Anspruch 20 enthaltend 9-[4-[4-[2-(4-Trifluormethylphenyl)-benzoylamino]piperidin-1-yl]butyl]-N-(2,2,2-trifluor-ethyl)-9H-fluoren-9-carboxamid in Kombination mit Bezafibrat.

26. Erzeugnis nach einem der Ansprüche 20 bis 25 zur oralen Anwendung.

27. Verwendung eines Fibrats zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend einen oder mehrere MTP-Inhibitoren, wobei durch den Fibrat-Zusatz die Lebertoxizität des MTP-Inhibitors vermindert wird.

28. Verwendung gemäß Anspruch 27, wobei das Fibrat aus der Gruppe bestehend aus

- a) Bezafibrat,
- b) Ciprofibrat,
- c) Clofibrat,
- d) Fenofibrat und
- e) Gemfibrozil ausgewählt ist.

29. Verwendung gemäß Anspruch 27 oder 28, wobei einer der in einem der Ansprüche 3 bis 7 genannten MTP-Inhibitoren verwendet wird.

30. Verwendung gemäß Anspruch 27 oder 28, wobei einer der in einem der Ansprüche 8 oder 9 genannten MTP-Inhibitoren verwendet wird.

31. Verwendung gemäß Anspruch 27 oder 28, wobei einer der in einem der Ansprüche 10 oder 11 genannten MTP-Inhibitoren verwendet wird.

32. Verwendung von Bezafibrat zu Herstellung eines Arzneimittels enthaltend 9-[4-[4-[2-(4-Trifluormethylphenyl)benzoylamino]piperidin-1-yl]butyl]-N-(2,2,2-trifluor-ethyl)-9H-fluoren-9-carboxamid, wobei durch den Zusatz von Bezafibrat die Lebertoxizität von 9-[4-[4-[2-(4-Trifluormethylphenyl)benzoylamino]piperidin-1-yl]butyl]-N-(2,2,2-trifluor-ethyl)-9H-fluoren-9-carboxamid vermindert wird.

33. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 27 bis 32, wobei das Arzneimittel zur oralen Applikation bestimmt ist.

34. Verwendung einer Kombination aus mindestens einem MTP-Inhibitor der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 3, in der die Reste  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$ ,  $R^a$ ,  $A^a$ ,  $R^5$ ,  $Het$ ,  $R^6$  und  $R^7$  wie in einem der Ansprüche 3 bis 7 erwähnt definiert sind, mit einem Fibrat zur Behandlung von Erkrankungen.

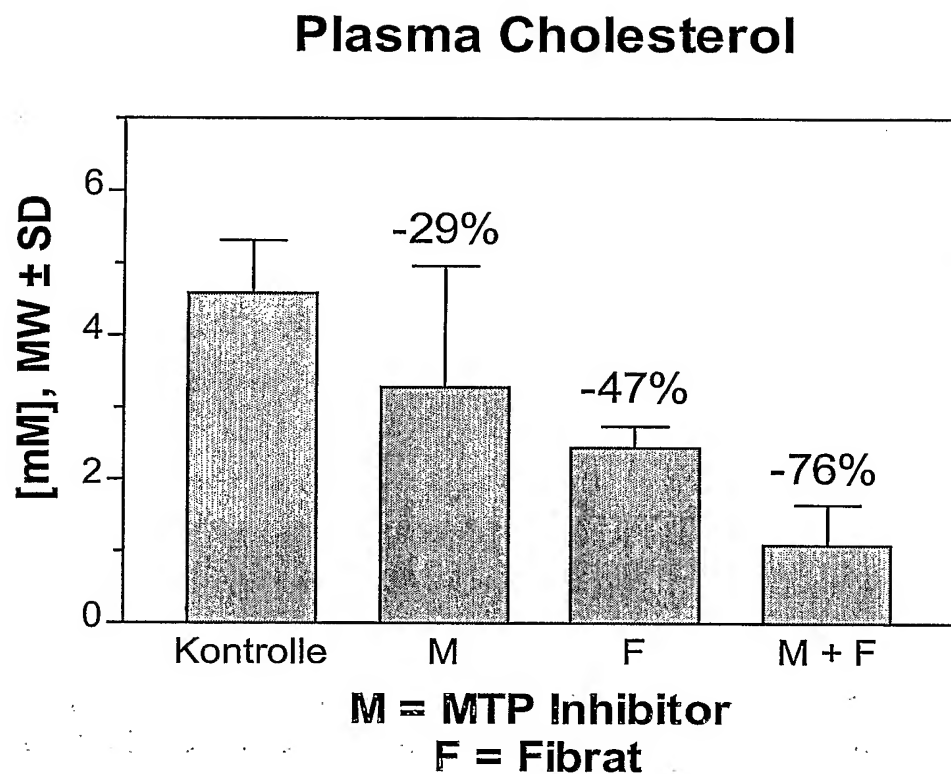
35. Verwendung einer Kombination aus mindestens einem MTP-Inhibitor gemäß einem der Ansprüche 8 oder 9 mit einem Fibrat zur Behandlung von Erkrankungen.

36. Verwendung einer Kombination einem der Ansprüche 34 oder 35 mit einem Fibrat gemäß Anspruch 2 zur Behandlung von Hyperlipidämie, Dyslipidämie, Atherosklerose, Diabetes mellitus, Adipositas oder Pankreatitis.

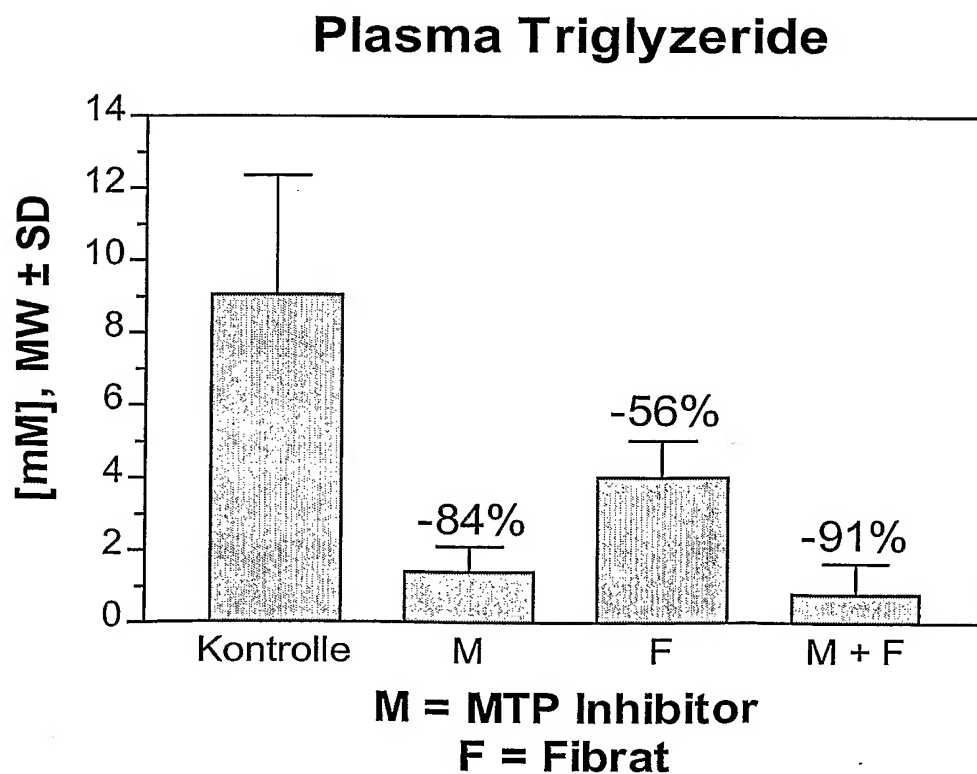
37. Verwendung einer Kombination einem der Ansprüche 34 oder 35 mit einem Fibrat gemäß Anspruch 2 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Hyperlipidämie, Dyslipidämie, Atherosklerose, Diabetes mellitus, Adipositas oder Pankreatitis.

38. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 13 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß man einen MTP-Inhibitor und ein Fibrat mit Hilfs- und Trägerstoffen in eine geeignete Applikationsform überführt.

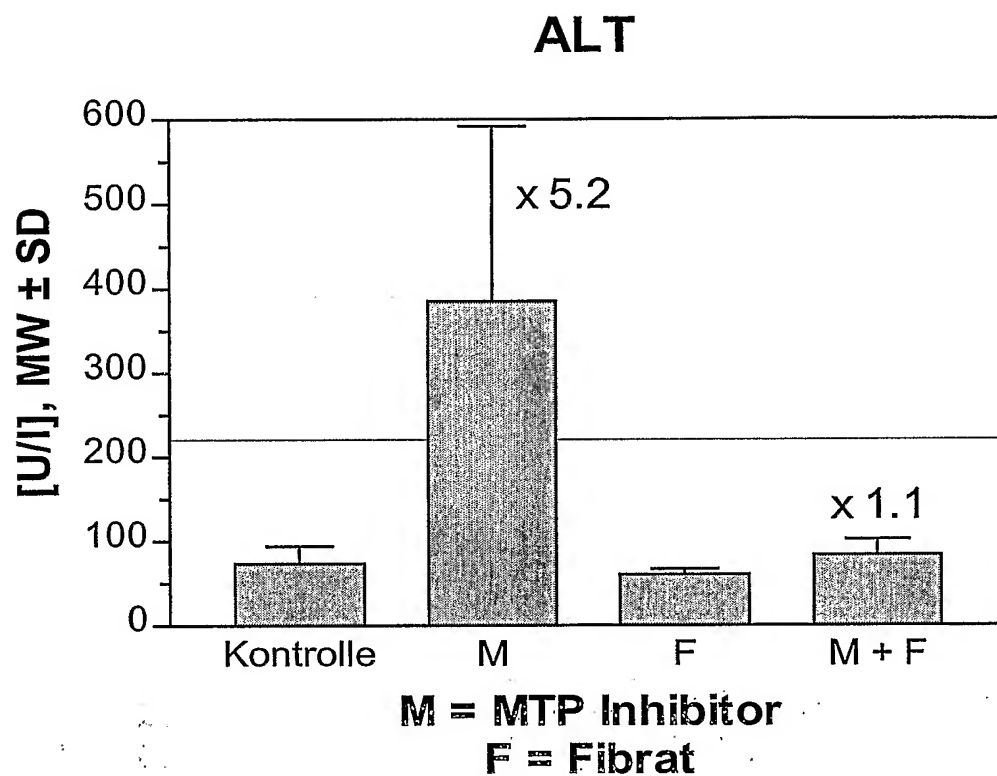
Figur 1a



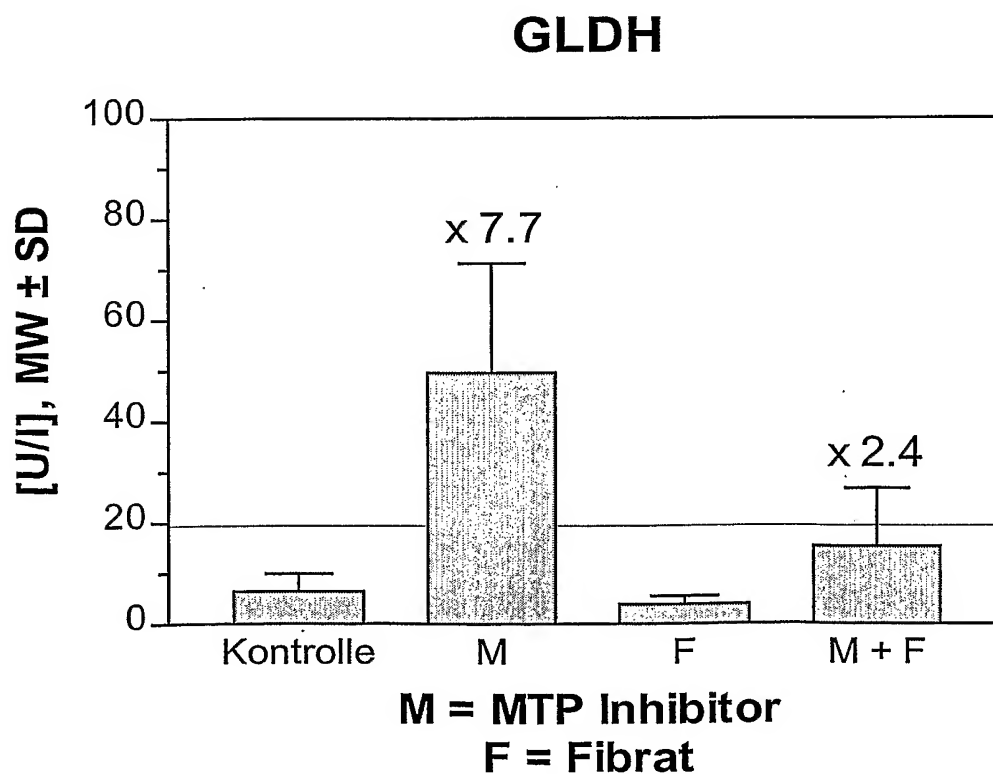
Figur 1b



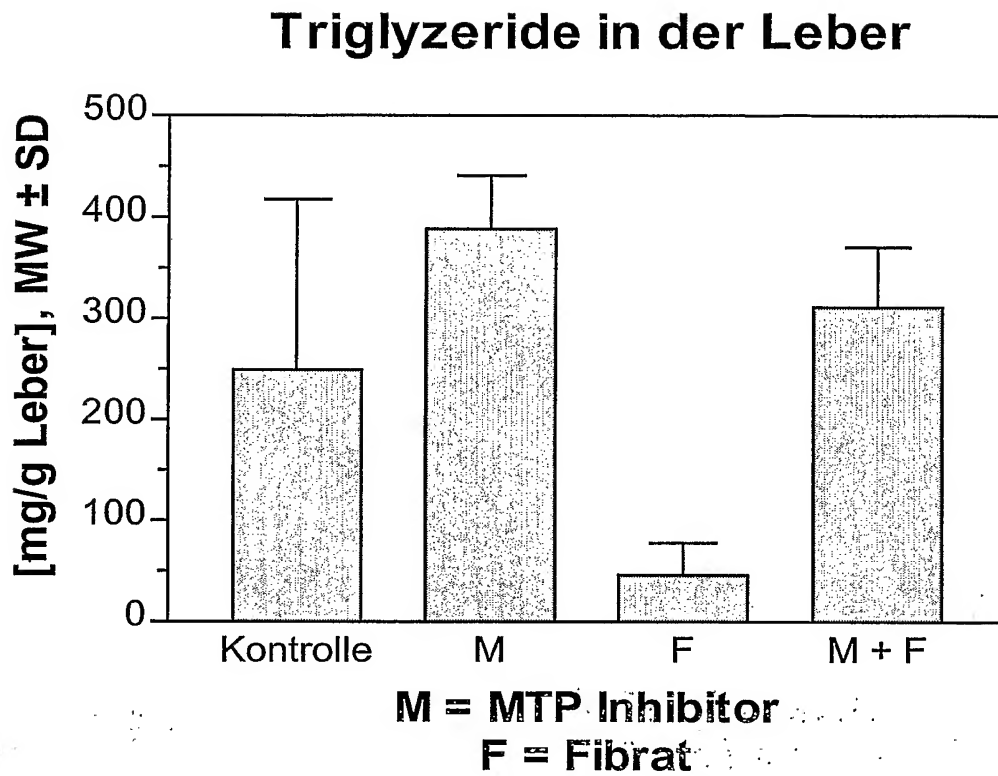
Figur 2a



Figur 2b



Figur 3a



Figur 3b

